

**Aus dem Fachkrankenhaus für Lungenheilkunde
und Thoraxchirurgie Berlin Buch (FLT)
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Talkum-Pleurodese –
perioperative Erkenntnisse und Konsequenzen –
(eine kritische Analyse)**

**Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin**

von

**Silke Luplow
aus Finsterwalde**

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. C. Engelmann

2. Prof. Dr. A. Yankah

3. Priv.-Doz. Dr. med. R. Wagner

Datum der Promotion: 31.01.2006

DISPOSITION

- 1. Einleitung**
 - 1.1 Der Pleuraerguss**
 - 1.1.1 Pathophysiologie des Pleuraergusses**
 - 1.1.2 Das Nachweisverfahren**
 - 1.1.3 Die Symptome**
 - 1.1.4 Die Analyse des Ergusses**
 - 1.2 Der maligne Pleuraerguss**
 - 1.2.1 Vorkommen**
 - 1.2.2 Therapie des malignen Ergusses**
 - 1.2.3 Die Pleurodese**
 - 1.2.4 Die Talkum-Pleurodese**
- 2. Die Realität - Problemstellung**
- 3. Wege zur Lösung der Aufgabenstellung**
- 4. Patienten und Methoden**
 - 4.1 Patienten**
 - 4.2 Diagnostik**
 - 4.3 Methodik der Pleurodese im FLT**
- 5. Ergebnisse**
 - 5.1 Stationärer Aufenthalt im Überblick**
 - 5.2 Pleurodese beim metastasierenden Mammakarzinom**
 - 5.3 Pleurodese beim Bronchialkarzinom**
 - 5.4 Pleurodese bei Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP)**
 - 5.5 Pleurodese beim metastasierenden Ovarialkarzinom**
 - 5.6 Pleurodese beim malignen Pleuramesotheliom**
- 6. Diskussion**
 - 6.1 Technische Details**
 - 6.2 Die Lebensqualität**
 - 6.2.1 Lebensqualität im klinischen Alltag**
 - 6.2.2 Luftnot als Einschränkung der Lebensqualität**
 - 6.3 Epidemiologie des Mammakarzinoms**
 - 6.3.1 Talkum-Pleurodese beim metastasierenden Mammakarzinom**
 - 6.4 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms**
 - 6.4.1 Talkum-Pleurodese beim Bronchialkarzinom**

6.5	Epidemiologie des CUP
6.5.1	Talkum-Pleurodese bei Patienten mit CUP
6.6	Epidemiologie des Ovarialkarzinoms
6.6.1	Talkum-Pleurodese beim metastasierenden Ovarialkarzinom
6.7	Epidemiologie des MPM
6.7.1	Talkum-Pleurodese beim MPM
6.8	Alternative Behandlung von malignen Pleuraergüssen
6.9	Prognostische Aussagekraft von Laborparametern
7.	Schlussfolgerungen
8.	Zusammenfassung
9.	Thesen
10.	Literaturverzeichnis
Anhang	
Danksagung	
Eidesstattliche Erklärung	
Lebenslauf	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abl.	Ablatio mammae
AZ	Allgemeinzustand
BGA	Blutgasanalyse
BRCA	Brustkrebsgen A
CEA	Carzinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
CUP	Carcinoma of unknown primary
CYFRA 21-1	Cytokeratin-Fragment 21-1
DLCO	Kohlenmonoxiddiffusionskapazität
DRG	Diagnosis related groups
ED	Erstdiagnose
FLT	Fachkrankenhaus für Lungenheilkunde und Thoraxchirurgie
FEV1	Forciertes Expirationsvolumen in der ersten Sekunde
Gy	Gray
i.v.	intravenös
LDH	Lactatdehydrogenase
Mio.	Million
NaCl	Natriumchlorid
MPM	Malignes Pleuramesotheliom
MRT	Magnetresonanztomographie
N2 Situation	ipsilaterale Lymphknotenmetastasierung
OP	Operation
pH	Wasserstoffionenkonzentration
PE	Probeentnahme
PET	Positronenemissionstomographie
s.	Sekunde
TPS	Tissue Polypeptide Specific Antigen
Tab.	Tabelle
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Seit einigen Jahren widmet sich die Medizin verstärkt der großen Zahl von Patienten, denen eine Heilung ihres Krebsleidens beim gegenwärtigen medizinischen Standard nicht mehr angeboten werden kann. Die medizinischen Maßnahmen werden unter dem Begriff „Palliativmedizin“ vereinigt. 1994 gründete sich die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), in deren Satzungspräambel niedergelegt ist, dass sich Palliativmedizin mit „der Behandlung und Begleitung von Patienten mit einer nicht heilbaren, progredienten und weit fortgeschrittenen Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung“ beschäftigt. Das Hauptziel ist die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Kranken [95].

Palliation leitet sich vom griechischen Substantiv Pallium ab, das wörtlich Mantel und im übertragenen Sinne Schutz und Hilfe bedeutet.

Um Patienten, die den oben genannten Zielen entsprechen, handelt es sich auch bei den Kranken, die mit malignen Pleuraergüssen ein fortgeschrittenes Stadium ihres Tumورleidens anzeigen. Ihre Zahl hat in allen thoraxchirurgischen Kliniken und Abteilungen zugenommen, nachdem bekannt geworden war, dass mit chirurgischen Maßnahmen der ständig nachlaufende Erguss gestoppt und damit die Lebensqualität der Betroffenen über eine begrenzte Zeit verbessert werden kann.

Noch vor wenigen Jahrzehnten wurde die Prognose eines Patienten mit metastatischer Ausbreitung eines ortsfernen Tumors in die Pleura, die sich mit Ergussbildung manifestierte, als absolut infaust eingeschätzt und allein mit Morphin-Gaben in steigender Dosierung behandelt.

Palliative chirurgische Eingriffe zielen auf die Sicherung oder Wiederherstellung einer möglichst umfassenden Lebensqualität des Patienten [33]. Die chirurgischen Grundlagen dazu basieren einerseits auf gesicherten statistischen Ergebnissen, andererseits setzen sie profunde klinische Erfahrung in onkologischer Chirurgie voraus. Es existieren verständlicherweise zur chirurgischen Vorgehensweise für die vielen unterschiedlichen klinischen Problemstellungen keine Standards. Weil Palliation nicht Heilung zum Ziel haben kann, setzen derartige Operationen eine präzise Information und den partnerschaftlichen Einbezug des Betroffenen voraus. Palliativen Eingriffen liegen zudem erfahrungsgemäß ausgeprägte individuelle Gegebenheiten zugrunde, weswegen diese Chirurgie eng mit der Sinnfrage verbunden ist. Die hauptsächlichen Gründe zur Vor-

nahme palliativer Eingriffe an krebskranken Patienten im Thoraxbereich lassen sich in drei Gruppen einteilen. Sie dienen

1. der Behebung vital bedrohlicher Zustände,
2. der Beseitigung quälender Symptome und
3. der erneuten Symptom-Verhinderung und der Prognose-Verbesserung.

Die palliative Thoraxchirurgie sollte daher der Wiederherstellung und Sicherung einer möglichst umfassenden – natürlich zeitlich begrenzten - Lebensqualität dienen. Sie ist optimal, wenn sie dem Patienten für die begrenzte Zeit seines fernerer Lebens mit dem Eingriff wieder Selbständigkeit und Unabhängigkeit in seiner gewohnten Umgebung ermöglicht [33].

1.1 Der Pleuraerguss

Von einem Pleuraerguss spricht man, wenn die Flüssigkeitsmenge zwischen Pleura visceralis und parietalis 20 ml übersteigt. Er tritt auf, wenn das Gleichgewicht zwischen Flüssigkeitsbildung und –resorption gestört ist. Bei transsudativen Ergüssen ist die Pleura selbst normal. Als Ursache ist entweder der hydrostatische Druck erhöht, zum Beispiel bei der Herzinsuffizienz, oder der kolloidosmotische Druck ist infolge Eiweißmangels vermindert, wie zum Beispiel bei Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom. Bei den Exsudaten ist dagegen die Pleura pathologisch verändert: Entzündungen und Tumoren können einerseits die Kapillarpermeabilität erhöhen und andererseits zu einer Resorptionsstörung führen [2,21,47,54,55].

1.1.1 Pathophysiologie des Pleuraergusses

Die Pleura besteht aus einer mesothelialen Zellschicht auf der elastischen Basalmembran. Darunter liegt lockeres Bindegewebe, in dem sich das ausgedehnte lymphatische Netzwerk befindet. Über dieses wird die Lymphflüssigkeit dorsal in die interkostalen Lymphknoten und ventral in die Lymphknoten der Mammaria-interna-Kette drainiert. Der Pleuraraum erstreckt sich dorsal bis auf Höhe des 11. Brustwirbelkörpers, ventral bis zum 5. Interkostalraum.

Die Produktion des Pleurasekrets erfolgt in den apikalen Abschnitten der parietalen Pleura, die Resorption in den basalen Anteilen der parietalen Pleura [73,79,86].

Die Kenntnis der Pathophysiologie maligner Pleuraergüsse ist die Voraussetzung für die Anwendung therapeutischer Maßnahmen. Filtration und Resorption der Pleuraflüssig-

keit beruhen auf Gesetzmäßigkeiten, die bereits 1898 von Starling [82] beschrieben wurden. Unter physiologischen Bedingungen wird proteinfreie Flüssigkeit aus den Kapillaren der Pleura parietalis mit einem Druck von etwa 9 cm H₂O in den Pleuraspalt filtriert. Der effektive Filtrationsdruck wird durch den kapillaren und interstitiellen kolloidosmotischen Druck sowie durch den kapillaren und interstitiellen hydrostatischen Druck bestimmt.

Tab. 1: Differentialdiagnose von Pleuraergüssen (aus [89])

Differentialdiagnose von Pleuraergüssen		
	Transsudat	Exsudat
Ursachen	Herzinsuffizienz	parapneumonisch/Empyem
	Leberzirrhose/Aszites	maligner Erguß
	nephrotisches Syndrom	Lungenembolie
	Peritonealdialyse	gastrointestinale Erkrankungen
		Tbc-Pleuritis
		Kollagenosen
		medikamentöse Pleuritis
		Trauma
		Chylothorax
Definition	Kapillarmembran intakt	Kapillarmembran durchlässig für Eiweiße
	Protein Pleura/Serum $\leq 0,5$ (meist < 30 g/l)	Protein Pleura/Serum $> 0,5$ (meist > 30 g/l)
	LDH Pleura/Serum $\leq 0,6$	LDH Pleura/Serum $> 0,6$
	LDH absolut $\leq \frac{2}{3}$ der oberen Serumnorm	LDH absolut $> \frac{2}{3}$ der oberen Serumnorm
	Albumingradient Serum-Pleura ≥ 12 g/l	Albumingradient Serum-Pleura < 12 g/l
Procedere	Grundleiden behandeln. Bei Dyspnoe: Entlastungspunktion (maximal 1,5 Liter)	Drainage bei großem Erguß oder Empyem
	keine weitere Diagnostik	weiterführende Diagnostik

Die Resorption der Pleuraflüssigkeit aus dem Pleuraspalt in die Kapillaren der viszeralen Pleura erfolgt mit einem Druck von 10 cm Wassersäule. Aufgrund dieses Druckgradienten passieren täglich 5-10 Liter proteinfreie Flüssigkeit den Pleuraspalt. Unter physiologischen Bedingungen gelangt nur ein kleiner Teil der Plasmaproteine in den Pleuraraum. Über Lymphgefäße werden sie ebenfalls dem großen Kreislauf zugeführt. Der Pleuraspalt enthält also normalerweise nur wenig Flüssigkeit [3,39,47,82].

1.1.2 Das Nachweisverfahren

In der Regel ist ein Pleuraerguss durch die klinische Untersuchung anhand perkutorischer Dämpfung und Verminderung des Atemgeräusches und gegebenenfalls durch eine Einschränkung der Thoraxbeweglichkeit dann erfassbar, wenn das Volumen mehr als 300-400 ml beträgt [47].



Abb. 1: Thoraxübersichtsaufnahme im posterior- anterioren Strahlengang bei ausgeprägtem Pleuraerguss rechts infolge ipsilateralen Lungenkarzinoms bei einem 73jährigen Patienten

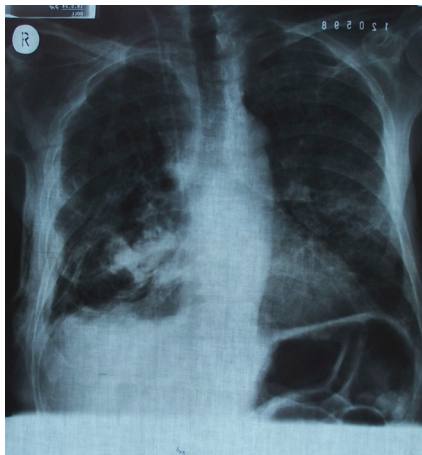


Abb. 2: Das Thoraxröntgenbild des gleichen Patienten nach Talkum-Pleurodese

Für den Nachweis im Röntgenbild des Thorax sind mindestens 200 ml notwendig. Zum Feststellen kleiner Ergussmengen ist die Sonographie geeignet. Ihre Sensitivität beträgt ab 100 ml nahezu 100 %. CT und MRT sind ähnlich empfindlich, jedoch technisch viel aufwendiger, strahlenintensiv (CT) und deutlich teurer. Daneben können aber alle bildgebenden Verfahren zusätzlich Hinweise auf die Grundkrankheit, zum Beispiel auf einen Tumor, geben [62,89].

1.1.3 Die Symptome

Oft steht eines der Symptome der Trias Atemnot, Thoraxschmerz und Husten im Vordergrund. Weniger als 25% der Ergüsse sind asymptomatisch. Thoraxschmerzen treten bei einer Pleuritiskomponente auf oder als Folge der Grundkrankheit, wie zum Beispiel bei Tumorinfiltration in die Brustwand. Ein akuter Beschwerdebeginn ist bei tumorösen Ergüssen seltener und tritt eher bei Pneumonien auf. Ein bohrender oder allmählich zunehmender Schmerz dagegen ist charakteristisch für eine tumoröse Pleurainfiltration: Thoraxschmerzen entstehen hier durch den Befall der mit reichlich Nerven versehenen parietalen Pleura [47, 73].

Der Mechanismus der Dyspnoe bei malignem Pleuraerguss ist noch nicht eindeutig geklärt. Es wird vermutet, dass mechanische Faktoren eine Rolle spielen, so zum Beispiel die Kompression vitalen Lungengewebes, die zu einer Stimulation neurogener Reflexe führt. Diskutiert wird außerdem ein erhöhter Druck auf die Thoraxwand und das Zwerchfell mit einer Einschränkung der Beweglichkeit dieser Strukturen [18]. Tritt durch einen großen Erguss eine Verschiebung des Mediastinums zur Gegenseite auf, führt das zu einer Kompression der großen venösen Gefäße mit Einflussbehinderung zum Herzen ähnlich wie bei einem Spannungs-Pneumothorax. Eine rasche Ergussentlastung ist in diesem Fall unerlässlich, um eine Symptomlinderung herbeizuführen.

1.1.4 Die Analyse des Ergusses

Erst eine diagnostische Punktion beweist beim radiologischen Verdacht den Erguss. Die Punktionsstelle richtet sich nach den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren. Die Punktion sollte in allen Fällen mit unsicherer Ätiologie vorgenommen werden sowie bei Ergüssen, die sich bei vermeintlich klarer Ursache trotz gezielter Therapie nicht mehr zurückbilden [34,52]. Für alle wichtigen Untersuchungen genügen insgesamt 40-50 ml Ergussflüssigkeit. So genannte Entlastungspunktionen oder mehrfache Wiederholungen aus diagnostischen Gründen sind nicht sinnvoll, da die Gefahr von Verwachsungen und Verklebungen der Pleurablätter besteht, die eine spätere Thorakoskopie zur Pleurothese, erheblich behindern können. Zudem ist die Gefahr eines Pneumothorax - der häufigsten Komplikation der Ergusspunktion - deutlich erhöht [30,47,48].

Bereits die makroskopische Beurteilung des Ergusses kann auf die Ursache hinweisen. Makroskopisch ist zwischen serös, hämorrhagisch, purulent und chylös zu unterscheiden. Zu beachten ist, dass eine hämorrhagische Färbung artifiziell durch die Punktion

hervorgerufen sein kann. Bei blutigem Erguss, der vorliegt, wenn der Erythrozyten-Gehalt über 100.000 pro μl beträgt, muss in erster Linie an eine maligne Pathogenese gedacht werden. Ein chylöser Erguss legt den Verdacht auf eine Obstruktion von Lymphgefäßen nahe. Die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen exsudativem und transsudativem Pleuraerguss ist von Bedeutung, da maligne Pleuraergüsse häufiger Exsudate als Transsudate sind. 63 % aller Exsudate sind durch maligne Erkrankungen bedingt [45,47,72].

Die diagnostischen Kriterien zur Untersuchung von Exsudaten und Transsudaten sind nicht einheitlich. Allerdings sprechen folgende Kriterien mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein Exsudat: spezifisches Gewicht über 1015, Eiweißgehalt über 30 g pro Liter, Quotient aus Pleuraeiweiß und Serumeiweiß über 0,5, Quotient aus Pleura-LDH und Serum-LDH über 0,6, Pleura-LDH über 200 U pro Liter [44,47].

Tab. 2: Differenzierung von Transsudaten und Exsudaten (aus [47])

Differenzierung zwischen Transsudat und Exsudat		
Parameter	Transsudat	Exsudat
Gesamteiweiß (GE) (g/l)	< 30	> 30
GE-Pleuraerguß/GE-Serum	< 0,5	> 0,5
spezifisches Gewicht	< 1016	> 1016
Lactatdehydrogenase (LHD) (U/l)	< 200	> 200
LDH-Pleuraerguß(LDH-Serum)	< 0,6	> 0,6
Leukozytenzahl (1/ml)	< 1000	> 1000
Erythrozytenzahl (1/ml)	< 10 000	> 10 000
Cholesterin (mg/dl)	< 60	> 60
Bilirubin-Pleuraerguß/Biliubin-Serum	< 0,6	> 0,6

Die Glukosekonzentration sollte routinemäßig mitbestimmt und weitere spezielle Untersuchungen angefordert werden. Die Glukose kann als Folge eines verstärkten anaeroben Stoffwechsels, besonders bei bakteriell entzündlichen Pleuraergüssen vermindert sein [3,69]. Hier sprechen niedrige Glukosewerte für die Anwesenheit von Bakterien im Erguss, der in frühen Stadien noch nicht eitrig aussehen muss. Niedrige Glukosewerte entstehen zum Beispiel beim tuberkulösen Erguss. Bei malignen Ergüssen spiegeln niedrige Glukosewerte eine fortgeschrittene Tumorausbreitung und in der Regel damit auch eine schlechtere Prognose wider [69,71,72]. Darauf wird im Kapitel 6.8 näher eingegangen.

Bei der Analyse der zellulären Bestandteile steht die Suche nach Tumorzellen im Vordergrund. Die Sensitivität der zytologischen Untersuchung beträgt 58 %. Die Ergebnisse hängen auch hier vom Tumortyp und vom Primärtumor ab [47]. Durch mehrmalige zytologische Untersuchungen kann die Sensitivität auf 73 % erhöht werden, die Kombination mehrmaliger zytologischer und histologischer Untersuchungen steigert die Sensitivität auf 90 %. Die Bestimmung von Tumormarkern im Pleuraerguss kann zur Unterscheidung benigner und maligner Pleuraergüsse hilfreich sein. Vor allem hat die Bestimmung von CEA im Pleuraerguss differentialdiagnostische Bedeutung. CEA-Spiegel über 12 ng pro ml sind pathognomonisch für einen malignen Pleuraerguss.

1.2 Der maligne Pleuraerguss

1.2.1 Vorkommen

Das Auftreten eines malignen Pleuraergusses ist in der überwiegenden Zahl der Fälle als Zeichen eines weit fortgeschrittenen Tumorleidens zu werten. Bei den meisten Patienten handelt es sich um sekundäre Tumorabsiedelungen. Maligne Pleuraergüsse treten beim Bronchialkarzinom in 24 bis 44 %, beim Mammakarzinom in 10 bis 26 % und bei Lymphomen oder Leukämien in 6 bis 25 % der Fälle auf [2,72]. In einigen Fällen ist der Nachweis eines Ergusses das erste Zeichen der Tumorerkrankung bei einem okkulten Tumorleiden (CUP). In retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass maligne Erkrankungen mit 30 bis 50 % die häufigste Ursache von Pleuraergüssen sind [51,57]. Die Inzidenz maligner Pleuraergüsse ist abhängig von der Art des Primärtumors [72]. Im Durchschnitt entwickelt sich aber bei ungefähr jedem 3. Krebs-Patienten ein Pleuraerguss, dessen Diagnostik und Therapie oft ein onkologisches Problem darstellen. Die meisten Patienten mit malignen Pleuraergüssen haben klinische Symptome, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigen [57].

1.2.2 Therapie des malignen Ergusses

Primäre Behandlungsziele sind die Linderung der Beschwerden (Schmerzen und Atemnot) und die Beseitigung der Ursache des Ergusses. Ist die Atemnot Folge eines großen, meist verdrängenden Pleuraergusses, sollte zuerst die Flüssigkeit entfernt werden. Hierzu bietet sich in erster Linie eine Drainage an, die bei malignen Ergüssen meist mit der Pleurodese kombiniert wird. Weiteres Behandlungsziel ist das Verhindern eines

dauerhaften Funktionsverlustes von Lunge, Zwerchfell und Brustwand, der durch eine Pleuraschwarte entstehen kann. Darüber hinaus dienen Ergussentleerung und Pleurodese auch der Rezidivprophylaxe. Da die Heilung der Grundkrankheit bei malignen Ergüssen in der Regel nicht möglich ist, muss eine dauerhafte Verödung des Pleuraraumes durch Pleurodese als prophylaktische lokale Maßnahme angestrebt werden. Die lokalen Therapiemaßnahmen beim Pleuraerguss schließen die Punktion, die Drainage, die Instillation von Medikamenten sowie chirurgische Verfahren ein. Dabei bietet sich oft ein abgestuftes Vorgehen an, bei dem neben diagnostischen Gesichtspunkten auch zu berücksichtigen ist, ob eine systemische Behandlung Erfolg verspricht [48,51]. Die Pleurapunktion dient vorwiegend der Diagnostik - bei massiven Ergüssen, die zu Atemnot führen, auch der Linderung durch Entlastung. Es empfiehlt sich, im ersten Schritt nicht mehr als 1000 ml zu punktieren, um ein Entfaltungsödem der Lunge, aber auch Hustenreiz, Engegefühl und Thoraxschmerzen zu vermeiden. Ein Lungeödem (Reexpansions-Ödem) muss vermutet werden, wenn es beim Drainieren des Ergusses plötzlich zum Auftreten von Hustenreiz, Schmerzen oder zu erneuter Dyspnoe kommt. Dann ist die Entlastung unmittelbar zu stoppen. Wenn die Draineinlage von dem Patienten gut toleriert wird und keine großen Sekretmengen gefördert werden, kann der Erguss mit einem Sog von 20 cm Wassersäule evakuiert werden. Die komplette Entfernung des Pleuraergusses wird sonografisch oder radiologisch kontrolliert, wobei die Reexpansionsfähigkeit der Lunge beurteilt wird. Ist die Lunge unter der Saugung nicht komplett entfaltet, kann der Sog erhöht werden. Die Thoraxdrainage erlaubt, die täglich produzierte Sekretmenge zu bestimmen und abzuschätzen, ob eine weitergehende lokale Therapie des Pleuraraumes indiziert ist oder ob die Zeit ausreicht, allein durch eine systemische Therapie eine Beeinflussung der Ergussbildung zu erreichen. Wiederholungen von Punktionen sind wegen oben genannter Komplikationen nicht sinnvoll. Bei rasch nachlaufendem Erguss sollte man eine kontinuierliche Pleuradrainage bevorzugen. Die Drainage lässt die Beurteilung zu, dass der Pleuraraum komplett entleert und die Lunge vollständig entfaltet werden konnte. Über den liegenden Drainageschlauch können bei schwerkranken Patienten Substanzen zur dauerhaften Verklebung der Pleurablätter instilliert werden. Für eine länger dauernde Drainage, insbesondere bei viskösen oder fibrinreichen Ergüssen, sind möglichst großkalibrige Schläuche (ab 24 Charriere) zu verwenden. Kleinkalibrige Plastikkatheter verstopfen leicht durch Fibringerinnsel, sind aber für kurzfristige Anwendungen, insbesondere bei serösen Ergüssen, gut geeignet [1,4,5,19,25,31,76,88].

1.2.3 Die Pleurodese

Die Pleurodese ist die wichtigste lokale Therapiemaßnahme bei malignen Ergüssen. Gelegentlich wird sie auch bei anderen therapierefraktären Ergüssen, zum Beispiel bei Leberzirrhose oder beim Chylothorax angewendet. Voraussetzung für den Erfolg einer Pleurodese ist, dass die viszerale und parietale Pleura in direkten Kontakt zueinander kommen und so verkleben können. Der Pathomechanismus der Pleurodese ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch scheinen hierbei mehrere Faktoren beteiligt zu sein. Dabei bestehen offenbar Wechselwirkungen zwischen Granulozyten, Lymphozyten, Pleuramesothelzellen, Fibroblasten und dem Gerinnungssystem. Die ausgelöste entzündliche Reaktion führt schließlich zur Fibrosierung (Sklerosierung) der Pleurablätter und damit zur Verödung des Pleuraraumes [46,68].

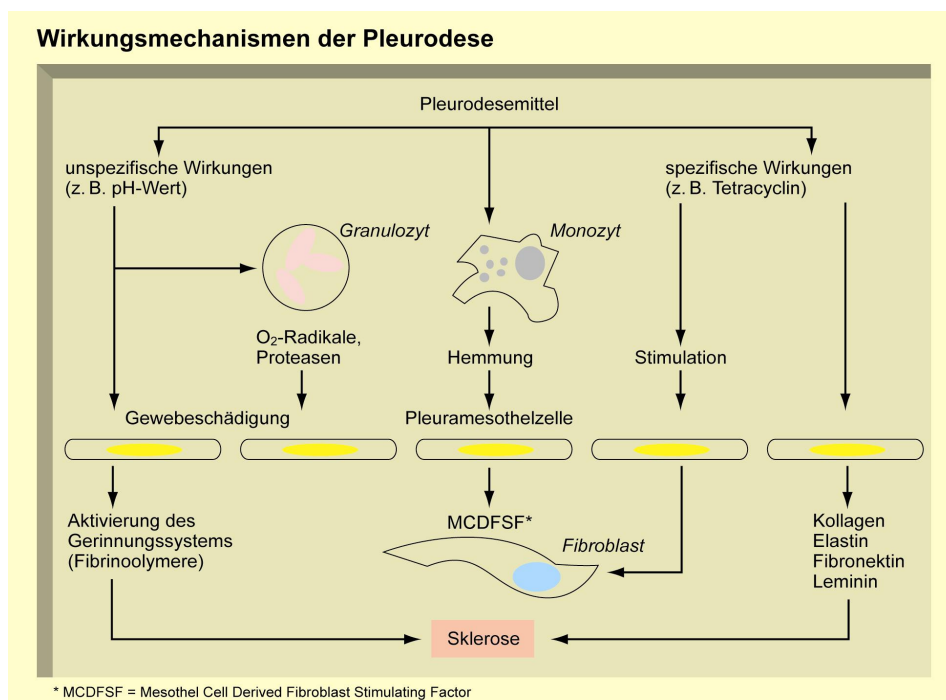


Abb. 3: Wirkungsmechanismen der Pleurodese (aus [48])

Eine Pleurodese kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden, wobei das Spektrum von chemischen Stoffen bis zur Operation reicht. Chemische Substanzen wirken nicht zytotoxisch, sondern induzieren eine Fibrosierung [8,80]. Verwendung finden Talkum, Tetrazykline und Chemotherapeutika wie Bleomycin, Doxorubicin, Mitoxantron u.a. [22,26,27,28,29,40,56,61,70,75,92]. Die generelle Ansprechrate auf eine chemische Pleurodese beträgt 64%. Sklerosierende Substanzen sind vergleichsweise wirksamer (75%) als Chemotherapeutika (44%).

Tab. 3: Erfolgsraten verschiedener Pleurodese-Verfahren (aus [29])

Methode	Zahl Studien	der Zahl Patienten	der Mittlere Erfolgsrate (%)
Fibrinkleber	3	61	84
Tetracyclin	6	161	73
Bleomycin	4	227	73
Talkum	10	164	91
Quinacrin	9	128	80
Pleurektomie	2	147	99
Radioisotope	25	980	55
Stickstofflost	10	338	52
Pleuradrainage	4	69	55

Multiple Studien haben bewiesen, dass Talkum von allen sklerosierenden Substanzen die besten Erfolgsraten aufweist: 91-100% [12,15,17,76,92,93,94]. Aus diesem Grunde ist heute in Europa Talkum das Mittel der Wahl zur Pleurodese, während in den USA lange Zeit Tetrazykline favorisiert wurden [43].

Tab. 4: Wirksamkeit verschiedener Pleurodese-Verfahren (aus [88])

Sammelstatistiken zur Wirksamkeit verschiedener Pleurodeseverfahren				
	Kreuser 1985 n/% Erfolg	Hausheer und Yarbo 1985 n/% Erfolg	Keller et al. 1993 n/% Erfolg	Walker-Renard et al. 1994 n/% Erfolg
Thorakozentese	97/4	–	–	–
Thoraxdrainage	32/55	79/22	–	–
Tetrazyklin	141/72	65/69	45/65	359/67
Bleomycin	38/63	116/84	232/71	199/54
Stickstofflost	338/55	228/44	–	–
Radioisotope	980/55	912/59	–	–
Quinacrin	128/80	98/86	–	–
Talkum	164/91	216/96	216/96	165/95
Fibrinogen	30/77	–	–	–
Corynebakterium parvum	–	–	–	169/76
Pleurektomie	–	145/98	–	–

Nachdem 1996 dort Tetracyclin vom Markt genommen wurde (seit kurzem ist auch der Vertrieb in Deutschland eingestellt), waren zunächst Doxycyclin, Minocyclin und Bleomycin empfohlen worden. Neben höchster Wirksamkeit zeichnet sich Talkum auch durch die niedrigste Rate an Nebenwirkungen aus: Fieber 16% (Doxycyclin 31%, Bleomycin 24%) und Schmerzen 7% (Doxycyclin 40%, Bleomycin 28%) [43]. Als weitere seltene Nebenwirkungen der Pleurodese können Lungenversagen, kardiale Probleme (Arrhythmie, Herzstillstand, Infarkt) oder Empyeme auftreten.

1.2.4 Die Talkum-Pleurodese

Mineralogisch handelt es sich bei Talkum um das natürlich vorkommende im Tagebau geförderte Magnesiumsilikat $\text{Mg}_3[(\text{OH})_2(\text{Si}_4\text{O}_{10})]$. Meist liegen Verunreinigungen durch andere Mineralien wie Aluminium, Eisen und Kalzium vor. Die Partikelgröße beträgt bis 70 μm . Der Gehalt an Silizium beträgt etwa 62%, Magnesium etwa 36%, Aluminium um 1% und Eisen deutlich unter 1% [38].

Nachdem in den 70er Jahren in einzelnen Talkumproben Asbestfasern nachgewiesen wurden, musste zunächst die Förderung asbestfreier Chargen gewährleistet werden, um nicht paradoxerweise iatrogen asbestassoziierte Pleuraveränderungen bis hin zum malignen Mesotheliom zu induzieren. Durch verbesserte Untersuchungsmethoden wie die Rasterelektronenmikroskopie und die energiedisperse Röntgenmikroanalyse lässt sich eine Asbestverunreinigung heute weitgehend ausschließen. Es existieren nur wenige Studien, bei denen neben der Evaluation der klinischen Befunde von Pleurodesen auch pathologisch-anatomische Untersuchungen durchgeführt wurden. Hierbei handelt es sich ausschließlich um tierexperimentelle Untersuchungen.

Erstmals verwendete Bethune [7] im Jahr 1935 Talkum, um bei Lobektomien eine Adhäsion der Pleura im Bereich der zu erhaltenden Lappen zu erzielen. Er war überrascht von der Tatsache, dass nach der Talkuminstillation bei keinem der 12 von ihm untersuchten Tiere (Hunde und Katzen) Pleuraergüsse auftraten. Die Methode wurde daraufhin von ihm erstmalig auch beim Menschen angewendet.

Es existiert eine größere Studie von Krisman, Pieper, Müller [39], mit der an humanen Präparaten das morphologische Befundspektrum zu verschiedenen Zeitpunkten nach Pleurodese systematisch untersucht wurde. Eine systematische prospektive Studie mit Probeentnahmen nach bestimmten Zeiträumen ist selbstverständlich ethisch nicht zu vertreten. Die Pathologen waren überwiegend auf Proben aus Obduktionen von Patien-

ten mit malignen Erkrankungen angewiesen. Dabei überwogen aufgrund der Selektion durch die zahlreichen gutachterlichen Fragestellungen bezüglich asbestassoziierter Lungen- und Pleuratumoren die Mesotheliome. Die Pathologen untersuchten insgesamt 18 Präparate. Die Zeitintervalle zwischen Pleurodese und Begutachtung erstreckten sich von wenigen Tagen bis zu 18 Monaten. Die Ergebnisse belegen, dass die makroskopischen Befunde entscheidend durch die zugrundeliegende Erkrankung beeinflusst werden. So fand sich bei Mesotheliomen je nach Stadium eine mehr oder weniger stark ausgeprägte, wechselnd breite mantelartige Ummauerung und Fesselung der Lunge sowohl in Fällen ohne als auch mit Pleurodesetherapie. Bei Adenokarzinomen konnte gelegentlich, unabhängig von einer Pleurodese, ein pseudomesotheliomatöses Wachstum beobachtet werden. Das Talkum wurde bereits makroskopisch in Form kleinster gelblich imponierender Auf- und Einlagerungen bevorzugt in der Pleura parietalis sichtbar. Das Wachstumsmuster der Tumoren wurde in keinem der Fälle von der Pleurodese beeinflusst.

Zu den sehr frühen Veränderungen (weniger als 4 Wochen) konnte keine Aussage getroffen werden, da ausschließlich Präparate von Patienten vorlagen, bei denen jede Therapie erfolglos geblieben war. Mehr als einen Monat nach Pleurodese war auch weiterhin das histologische Bild der pleuralen Talkuminkorporation entscheidend durch die Grunderkrankung beeinflusst. Vorherrschend war jedoch die riesenzellige Fremdkörperreaktion mit variabler lymphozytärer Entzündungsinfiltration. Eine Fibrosierung war grundsätzlich vorhanden. Die Intensität war jedoch ausgesprochen variabel. Je stärker die Fremdkörperreaktion war, desto kräftiger schien das Ausmaß der Fibrosierung zu sein.

Interessant ist, dass mehrere Monate nach Pleurodese eine zuverlässige histologische Zuordnung von Pleura visceralis und parietalis nicht mehr erfolgen konnte, auch wenn es nahe liegt, zu vermuten, dass die Talkumzone im ehemaligen Pleuraspalt liegt. Talkum führt somit zu einer fibrösen Obliteration der Pleurablätter.

Im Lungenparenchym konnten in keinem der Präparate Talkumpartikel beobachtet werden. Auch nach intensiver Suche wurde weder ein lymphogener Abtransport des Talkums noch Talkumpartikel in ergänzend untersuchten intrapulmonalen und hilären Lymphknoten gefunden. Sie fanden sich auch nicht in den Tumorzellen. Die Größe von nativen und inkorporierten Talkumpartikeln variiert in den untersuchten Präparaten nicht eindeutig, so dass ein partieller Abbau durch Makrophagen nicht gesichert werden konnte.

Bezüglich der fibrogenen Wirkung von Talkum gibt es bislang keine zuverlässigen Hypothesen. Klinisch konnten im Pleuraerguss nach erfolglosen Talkum-Pleurodesen eine Aktivierung der Gerinnungskaskade und eine Inhibition des Fibrinolysesystems nachgewiesen werden. Talkum löst offenbar über einen chronisch persistierenden Entzündungsreiz mit Makrophagenaktivierung den Fibrosierungsprozess via Fibroblastenaktivierung aus, der letztendlich zu der dauerhaften Verklebung der Pleurablätter führt. Ein Hinweis auf eine Mesotheliom- oder Karzinominduktion durch therapeutisch eingebrachtes Talkum konnte in der Literatur bisher nicht gefunden werden. Eine Langzeitstudie bis zu 35 Jahre nach Talkumpleurodese spricht für die Ungefährlichkeit der Substanz [12,91].

2. Die Realität - Problemstellung

Unter dem Eindruck der in der Literatur beschriebenen positiven Ergebnisse wurden die Verläufe der Patienten mit Talkum-Pleurodese in unserer Klinik verfolgt und der weitere Krankheitsverlauf im häuslichen Bereich mit einer telefonischen Befragung von Angehörigen und weiter behandelnden Ärzten eruiert. Es handelte sich um meist schwerkranke Patienten mit weit fortgeschrittenem Tumorleiden, für das ein kurativer Therapieansatz nicht mehr vorhanden war. Aufgrund der schweren Phase mit lebensbedrohlicher Luftnot und starker Angst bestand bei nahezu allen Patienten ein deutlicher Therapiewunsch. Dabei stand die Hoffnung im Vordergrund, solche Situationen nicht noch einmal erleben zu müssen. So wurde der Therapieversuch einer Pleurodese immer dankend und extrem hoffnungsvoll angenommen. Auch nach dem Hinweis, dass es sich hier nicht um eine kausale Therapie sondern nur um eine Hilfsmaßnahme zur Besserung der Lebensqualität handele, wünschten die Patienten diesen Eingriff meist dringlich. Allein die Tatsache, dass sie operiert werden würden, stellte für viele Patienten den „Strohalm“ dar, an den es sich zu klammern lohnte. Im weiteren Verlauf nach der Pleurodese kam es jedoch bei vielen von ihnen durch die methodisch gewünschte Auslösung der Pleuritis zu „Einbrüchen“ im Allgemeinzustand, erneut zu Luftnotattacken, zu Kreislaufdepressionen und Thoraxschmerzen. Nicht selten sprachen die Patienten in dieser Situation aus, dass sie sich diese Schmerzen lieber erspart hätten.

In 4 Jahren der Tätigkeit als Stationsärztin konnte von der Autorin eine Vielzahl von Patienten nach Pleurodese betreut und beobachtet werden. In bedrückender Erinnerung blieben die Patienten, die den Eingriff nicht längerfristig überlebt haben. Daraus ent-

stand die Aufgabenstellung, zu erarbeiten, für welche Patienten und Bedingungen eine belastende Therapie der geschilderten Art nicht mehr empfohlen werden sollte. In der Literatur waren zu dieser Frage nur wenige Hinweise zu finden. Eine kritische Haltung bezüglich der Grenzen der Anwendbarkeit fehlt völlig. Auffallend war auch der Trend zum blinden Aktionismus, der dazu führte, dass eine Selektion oft völlig unterblieb.

Darüber hinaus sollten der Modus der von uns geübten Pleurodesemethode und die Beeinträchtigung der Patienten kritisch analysiert und mit den Mitteilungen in der Literatur verglichen werden.

Für die Patienten, die von einer Pleurodese ausgeschlossen werden müssen, soll eine Alternative aufgezeigt werden, wie ihnen dennoch mit zumutbaren Methoden symptomatisch geholfen werden kann.

3. Wege zur Lösung der Aufgabenstellung

Für die retrospektive Analyse wurden die Krankenakten der Patienten ausgewertet, die zwischen 1997 und 1999 im Fachkrankenhaus für Lungenheilkunde und Thoraxchirurgie einer Talkum-Pleurodese unterzogen worden waren. Das entspricht einem Zeitraum, der vor der Tätigkeitsaufnahme der Autorin im FLT lag, womit eine Befangenheit gegenüber bekannten Patienten ausgeschlossen werden sollte.

Die Jahre 1997 bis 1999 schienen auch deshalb geeignet, da inzwischen eine in der Onkologie gebräuchliche Zeitspanne von 5 Jahren (im Kontext zur 5-Jahre-Heilungsquote nach Tumortherapie) vergangen war. Andererseits schien dieser Zeitraum auch notwendig zu sein, um bei den Befragungen aktuelle Trauerfälle ausschließen und Angehörige über das weitere Schicksal der Betroffenen nach der Krankenhausentlassung pietätvoll befragen zu können.

Um fundierte Aussagen zum Verhalten der Pleuraergüsse verschiedenartiger Primärtumoren erhalten zu können, werden nur fünf Kategorien betrachtet, in denen genügend Patienten behandelt wurden. Das sind Pleuraergüsse beim Mammakarzinom, beim Bronchialkarzinom, bei Karzinomen unklaren Primärtumors (CUP), bei malignen Pleuramesotheliomen und bei Ovarialkarzinomen.

Anhand der Analyse der in unserer Klinik geübten Technik sollen Empfehlungen gegeben werden, wie der Eingriff mit der geringsten Invasivität für den Betroffenen durchgeführt werden kann.

Im Zusammenhang mit der Thematik gilt es, den Begriff „Lebensqualität“ zu definieren. Im Rahmen der Evaluationsforschung ist es von Bedeutung, mit Hilfe eines ökonomischen und für die Patienten leicht verständlichen Messansatzes Informationen zur Lebensqualität zu erhalten. Die Methode der Wahl für die retrospektive Verlaufsbeobachtung war das Interview von Angehörigen und behandelnden Hausärzten. Um dennoch an weitgehend sachliche Auskünfte über das Befinden der Kranken im häuslichen Bereich gelangen zu können, wiesen wir dem Symptom „Luftnot“ überragende Bedeutung zu.

Eine präoperative Zuordnung zu Lebensqualitäts-Kategorien war, wie in allen Arbeiten zu diesem Thema, auch in unserem Krankengut unterblieben, so dass wir uns nur auf subjektive Auskünfte zum postoperativen Befinden beziehen können, wobei natürlich der Vergleich „vorher – nachher“ subjektiv bei den Auskunft erteilenden Personen (Angehörige, behandelnde Allgemeinärzte) eingeflossen ist.

Darüber hinaus sollen anhand unserer Erfahrungen Empfehlungen erarbeitet werden, wie die Betroffenen trotz ihrer infausten Lebensprognose in das soziale Leben außerhalb der Klinik einbezogen werden können.

Für Patienten, die nach unseren Erkenntnissen von einer invasiven Methode, die eine Talkum-Pleurodese verkörpert, ausgeschlossen werden, sollen alternative Behandlungsmethoden vorgeschlagen werden, die ebenso zu einer wenn auch bescheidenen Hebung der Lebensqualität beitragen können, ohne dass sie das Risiko eines Misserfolgs in sich bergen.

4. Patienten und Methoden

Über einen Zeitraum von 36 Monaten (1997 bis 1999) wurden in unserer Klinik 135 operative Pleurodesen durchgeführt. Bei insgesamt 438 thorakoskopischen Eingriffen in diesen Jahren machte die Pleurodese mit 26% also ein Viertel der Eingriffe aus.

Die Patienten mit Talkumpleurodesen in den ausgewählten Jahren wurden mit Namen und Geburtsdatum aufgelistet. Ihre Krankenunterlagen dienten der Verlaufs-Analyse des Krankenhausaufenthaltes im Zusammenhang mit der operativen Pleurodese wegen eines malignen Pleuraergusses. Weitere 20 Personen unter dem Stichwort „Pleurodese“ betrafen Patienten, die wegen eines Pneumothorax einer Pleurodese mittels Elektrokoagulation unterzogen worden waren. Sie fanden keine Berücksichtigung in

unserer Analyse. Mit Hilfe eines Patientenbogens wurden alle patientenbezogenen Informationen erfasst. Weiterführende Informationen wurden durch Telefonate mit den Angehörigen oder den Hausärzten ermittelt. Nach anfänglicher Auswertung von 135 Akten konnten schließlich 115 Patienten mit einer Talkum-Pleurodese zur Therapie eines malignen Pleuraergusses in die Studie eingeschlossen werden.

4.1 Patienten

Unter den 115 Patienten waren 70 Frauen (60,9 %) und 45 Männer (39,1 %). Damit ergab sich ein Verhältnis von Frauen zu Männern von 1,5 : 1.

Die Grunderkrankungen waren in absteigender Häufigkeit: Mammakarzinom (28), Bronchialkarzinom (26), Karzinom unklarer Primärlokalisation (sogenanntes CUP) (13), malignes Mesotheliom (10), Ovarialkarzinom (10), unspezifische Pleuritis (6), Kolonkarzinom (5), Schilddrüsenkarzinom (3), Nierenkarzinom (3), Magenkarzinom (3), Ösophaguskarzinom (2), Prostatakarzinom (2), Zervixkarzinom (1), hepatozelluläres Karzinom (1) und Hämangiosarkom der Brustwand (1).

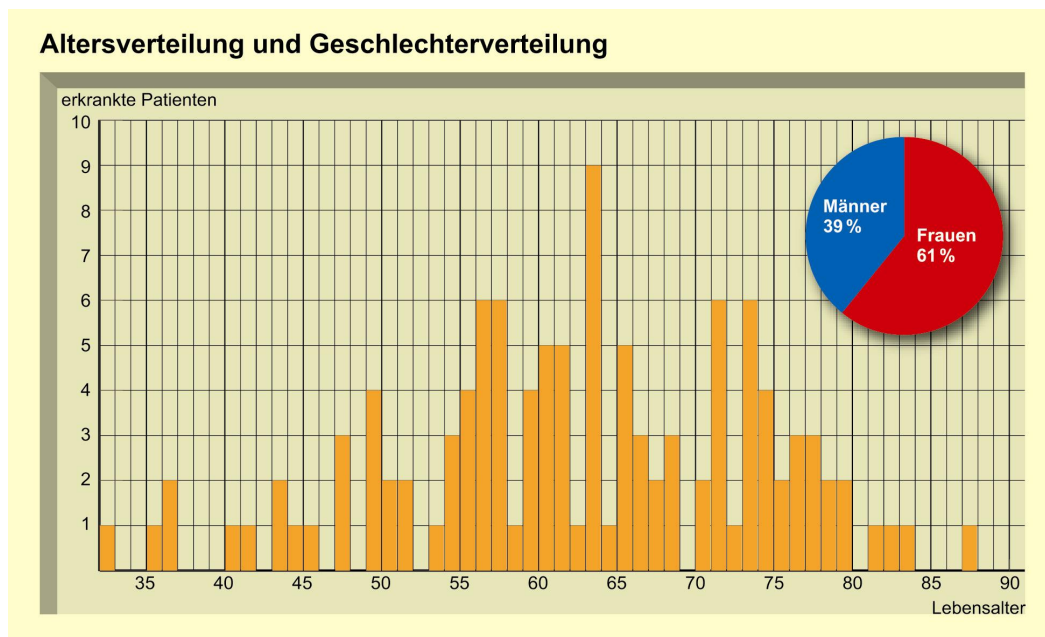


Abb. 4: Alters- und Geschlechtsverteilung von 115 Patienten mit Pleurodese

Für jeden Patienten wurden erfasst:

- Name, Adresse, Geburtsdatum, Sterbedatum,
- Hausarzt und mitbehandelnde Kliniken mit Adresse,

- Primärtumor mit Jahr der Erstdiagnose,
- präoperative und intraoperative Ergussmenge,
- OP-Datum der Pleurodese, Seite der Pleurodese,
- Zeitraum des stationären Aufenthaltes,
- Zahl der stationären prä- und postoperativen Tage,
- Zahl der Tage an der Saugdrainage,
- Tag der Drainageentfernung,
- postoperative Überlebenszeit in Tagen,
- Luftnot nach der operativen Pleurodese

sowie Besonderheiten im stationären Verlauf dokumentiert. Dazu zählen insbesondere die persistierend hohe Ergussmenge, die Redrainage, die Letalität während des stationären Aufenthaltes und die Entlassung mit einer Dauerdrainage.

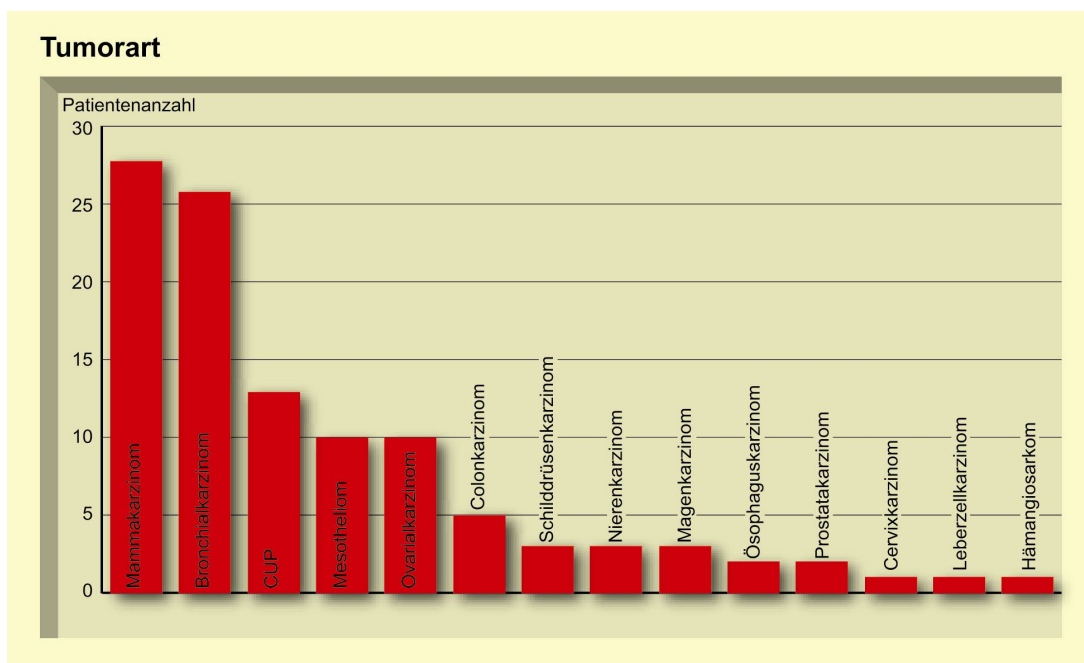


Abb. 5: Primärtumoren bei 115 Patienten mit malignem Pleuraerguss

Für jeden Patienten wurde telefonisch bei Angehörigen und Hausarzt der Erfolg, die subjektiv wahrgenommene günstige Veränderung der Lebensqualität im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Pleurodese erfragt und die postoperative Überlebenszeit errechnet.

Ziel war es, sowohl die Patienten herauszufiltern, die besonders von der Pleurodese profitiert hatten, als auch die Patienten, denen man retrospektiv betrachtet diesen operativen Eingriff sowie den damit verbundenen Klinikaufenthalt nicht mehr hätte zumuten sollen.

Bei der Aufzählung der Tumorarten kristallisierten sich unter 15 unterschiedlichen Tumorentitäten, die mit einem Pleuraerguss einhergingen, 5 durch ihre Häufigkeit heraus. Weil sie durch die höhere Fallzahl repräsentativ erscheinen, sollen sie bezüglich ihrer prospektiven Einschätzung im Weiteren eingehender betrachtet werden. Das sind Patienten mit Mammakarzinomen, Bronchialkarzinomen, Karzinomen mit unbekannter Primärtumorlokalisation, malignen Mesotheliomen und Ovarialkarzinomen.

4.2 Diagnostik

Nach der Aufnahme wurde bei jedem Patienten die Anamnese erhoben. Augenmerk wurde auf aktuelle und eventuell schon früher bekannte Tumorleiden gelegt. Es schloss sich die körperliche Untersuchung an; die Auskultation der Lunge und des Herzens wurden stets separat dokumentiert. Im Statusbogen finden sich ebenso Aussagen zur Dyspnoe in Ruhe und unter Belastung, gegebenenfalls zu Zyanose und Stridor. Umfassende Laboruntersuchungen bei der Aufnahme betrafen neben kleinem Blutbild, Gerinnungsstatus und chemischen Analysen auch die Bestimmung der Blutgruppe. Als bildgebendes Verfahren erfolgte stets eine Thorax-Röntgenaufnahme, wenn möglich in 2 Ebenen, wobei die Seite des Ergusses der Filmplatte anliegend gewählt wurde. War durch externe Dokumentation ein Röntgenbild vom Aufnahmetag vorhanden, wurde auf ein erneutes Röntgenbild verzichtet.

War der Erguss sehr ausgeprägt und führte subjektiv zu Luftnot, wurden primär eine Entlastungspunktion durchgeführt oder eine Thoraxdrainage eingelegt. Der aspirierte Erguss wurde stets zytopathologisch und mikrobiologisch untersucht. Nach Drainage oder Punktion erfolgte stets die Röntgenkontrolle des Thorax mit der Frage nach der Wirksamkeit der Ergussentlastung und der Expansionsfähigkeit der Lunge sowie zum Ausschluss eines Pneumothorax.

Die Indikation zur videoassistierten Thorakoskopie wurde bei allen 115 Patienten wegen des zytopathologisch bestätigten malignen Pleuraergusses bzw. mit rezidivierenden Pleuraergüssen bei einer zuvor diagnostizierten malignen Erkrankung gestellt. In einigen

Fällen führte erst die Diagnostik des Ergusses, auch auf immunhistologischem Wege, zu Hinweisen, welche den Primärtumor lokalisieren ließen.

4.3 Methodik der Pleurodese im FLT

Bei bewiesener ausreichender Lungenexpansion wurde die Indikation zur thorakoskopischen Pleurodese gestellt. Diese erfolgte stets unter Allgemeinnarkose, nur in einigen Fällen mit konkreten Kontraindikationen wurde der Eingriff in Lokalanästhesie durchgeführt. Für die Thorakoskopie wurden bei Seitenlagerung auf der kontralateralen Seite stets zwei, in seltenen Fällen auch ein dritter Zugangsweg gewählt. Der erste Trokar wurde am Ort der vorausgehenden Punktion, meist in Höhe des 5. Interkostalraumes in der vorderen Axillarlinie über eine kleine Hautinzision eingeführt. Nach Einbringen der Optik verschaffte man sich einen Überblick über die pleuralen und pulmonalen Verhältnisse. Ein zweiter Trokar wurde meist im 6. Interkostalraum in der hinteren Axillarlinie platziert. Es erfolgte zunächst stets die vollständige Absaugung von Restergüssen, die Eröffnung von in Kammern separierten Ergussanteilen sowie nach Möglichkeit die Entfernung von organisiertem Fibrin auf Lunge und parietaler Pleura. Bei nicht gesichertem malignen Erguss oder unbekannter primärer Grunderkrankung wurden Proben aus der Pleura parietalis, meist im dorsalen Bereich, entnommen. Bei makroskopischer Eindeutigkeit des Befundes mit beetartiger Aussaat oder knolligen Tumormanifestationen bei bekanntem Grundleiden wurde auf die Probeentnahme verzichtet. Unter Sicht wurden je nach Größe des zu erreichenden pleuralen Hohlraumes 5 bis 10 g Talkumpuder mit einer Handballonpumpe wechselweise über die Zugänge in den Pleuraraum insuffliert und anschließend zwei Thoraxdrainagen eingelegt, welche nach apikoventral und dorsobasal geführt wurden. Noch im Operationssaal wurde eine Saugpumpe angeschlossen und mit 20 cm Wassersäule betrieben. In den meisten Fällen wurden die Patienten eine Nacht lang intensivmedizinisch überwacht, wobei die kardiopulmonale Situation, die postoperative Ergussmenge sowie eventuelle Fistelzeichen (Luftverlust über die Drainagen als Zeichen einer Oberflächenverletzung der Lunge) registriert wurden. In der Regel erfolgte am Folgetag die Rückverlegung der Patienten auf ihre chirurgische Primärstation. Lag bei einem Patienten beidseits ein maligner Erguss vor ($n = 4$), erfolgte die Pleurodese zweizeitig bilateral.

Für eine Einschwemm-Pleurodese verabreichen wir 15-30 mg Piritramid (Dipidolor®) i.v. sowie 20 ml Lidocain (Xylocain®) über die liegende Drainage, bevor 5 g Talkum als-Suspension (gelöst in 100 ml NaCl) instilliert werden. Die Drainage wird abgeklemmt

und der Patient aufgefordert, sich innerhalb der nächsten Stunde unter physiotherapeutischer Aufsicht ständig im Bett zu drehen, um eine Verteilung der Talkumsuspension zu erreichen, bevor die Drainage wieder geöffnet und an einen Sog von –20 cm Wassersäule angeschlossen wird.

5. Ergebnisse

5.1 Stationärer Aufenthalt im Überblick

115 Talkum-Pleurodesen wegen malignen Pleuraergusses wurden in allen Fällen thorakoskopisch in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Kein Patient musste postoperativ beatmet werden. Die postoperative Hospitalisierungs-Dauer betrug im Durchschnitt 13,6 Tage, während die postoperative Drainagezeit im Durchschnitt 4,88 Tage in Anspruch nahm. Der gesamte stationäre Aufenthalt der Patienten betrug im Durchschnitt 22,6 Tage. Der Anteil des postoperativen Aufenthaltes war meist länger als der präoperative. Die postoperative Letalität der Pleurodese-Patienten während des stationären Aufenthaltes lag bei 7,8 % (n=9).

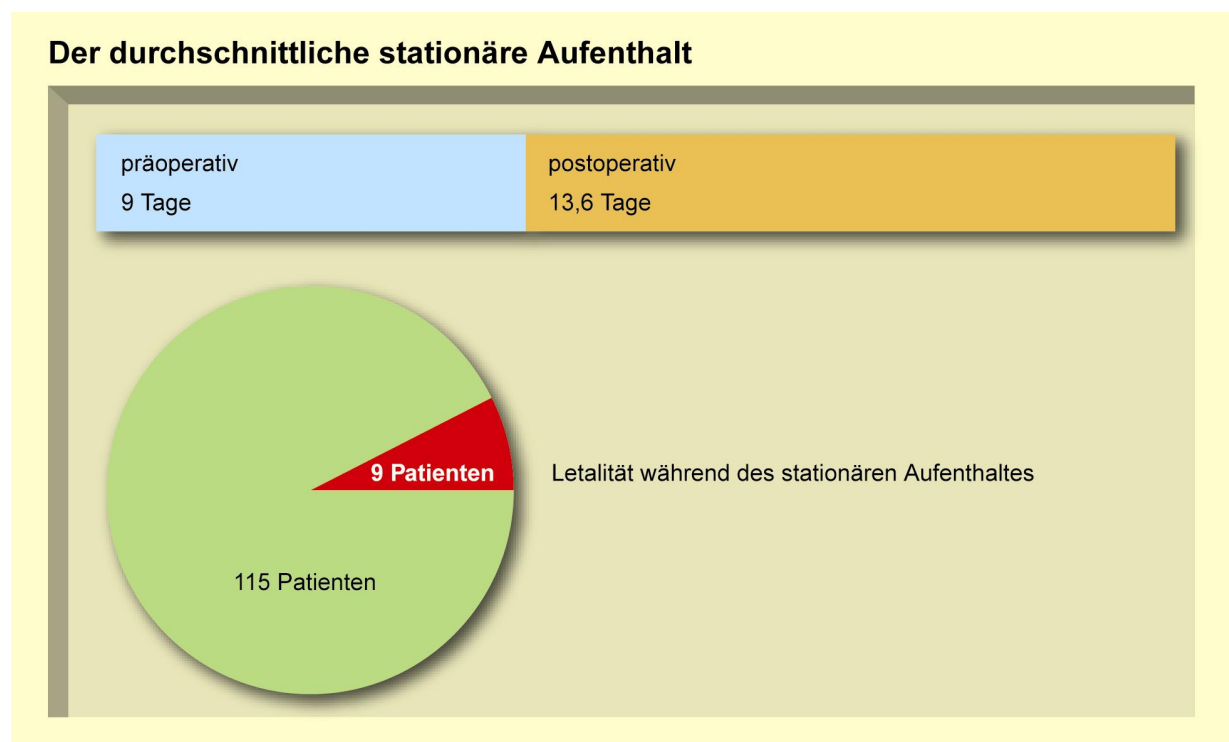


Abb. 6: Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt von 115 Patienten vor und nach Pleurodese sowie die stationäre Letalität

4 Patienten entwickelten noch während des stationären Aufenthaltes nach Pleurodese Pleuraergussrezidive auf derselben Seite. Bei ihnen wurde ein erneuter Pleurodese-Versuch mit der Einschwemmung einer Talkumsuspension durchgeführt.

Bei 5 Patienten kam es nach Pleurodese nicht zum Sistieren der postoperativen Ergussmenge. Diese Patienten wurden mit einer sogenannten Dauerdrainage und Aufklärung über den sachgemäßen Umgang mit dieser nach Hause entlassen. Dazu wird an den am Körper fixierten Drainageschlauch, wozu auch ein Dauerkatheter benutzt werden kann, ein Auffangbeutel bzw. eine sogenannte Plaste-Pumpe angeschlossen, die entsprechend der abgelaufenen Ergussmenge zu wechseln sind. In solchen Fällen wurde eine häusliche Krankenpflege zur Versorgung der Drainage organisiert.

Es sollen nun die Patienten in den 5 ausgewählten Gruppen der unterschiedlichen Primärtumoren betrachtet werden.

5.2 Pleurodese beim metastasierenden Mammakarzinom

28 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und einem malignen Erguss erhielten eine operative Talkumpleurodese. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei 60 Jahren. Die zurückliegende Ablatio mammae war in 15 Fällen rechts, in 11 Fällen links und zweimal beidseits erfolgt.

Tab. 5: Synopsis von 28 Patientinnen mit Pleurodese beim metastasierenden Mammakarzinom

Jahre zwischen Primärdiagnose und Auftreten der Pleurakarzinose	Alter zum Zeitpunkt der Pleurodese	Seite des Mammakarzinoms	Seite der Pleurodese	Überlebenszeit in Tagen
15	74	Li	Bds.	1095
14	54	Li	Re	1097
14	56	Li	Li	lebt noch
14	51	Re	Re	21 m.M.
14	61	Bds	Re	28 Abl.bds
13	63	Li	Li	305
13	65	Re	Li	558
11	57	Re	Re	320
10	43	Re	Re	273
8	66	Li	Li	53
7	55	Re	Re	34
7	50	Re	Bds	930
7	71	Re	Li	1902
5	63	Re	Li	129
5	83	Re	Re	444
5	59	Li	Li	859

4	65	Li	Re	40
4	56	Li	Re	32
4	36	Re	Re	243
4	75	Re	Li	210
4	66	Li	Re	571
3	59	Re	Re	427
3	55	Re	Li	61
3	54	Li	Li	130
2	49	Re	Re	128
2	51	Re	Re	89
1	68	Li	Bds	211
1	71	Re	Li	31
Durchschnitt 7	60			378,6 = 12,4 Monate

m.M. multipel metastasiert (Knochen, Hirn); Abl.bds fortgeschrittenes Mammakarzinom beidseits

Der stationäre Aufenthalt dauerte durchschnittlich 18 Tage, die Zeit der postoperativen Drainagezeit betrug durchschnittlich 5 Tage, der postoperative Aufenthalt betrug im Durchschnitt 12 Tage. Die Pleurodese erfolgte 14mal rechts, 11mal links und 3mal beidseits.

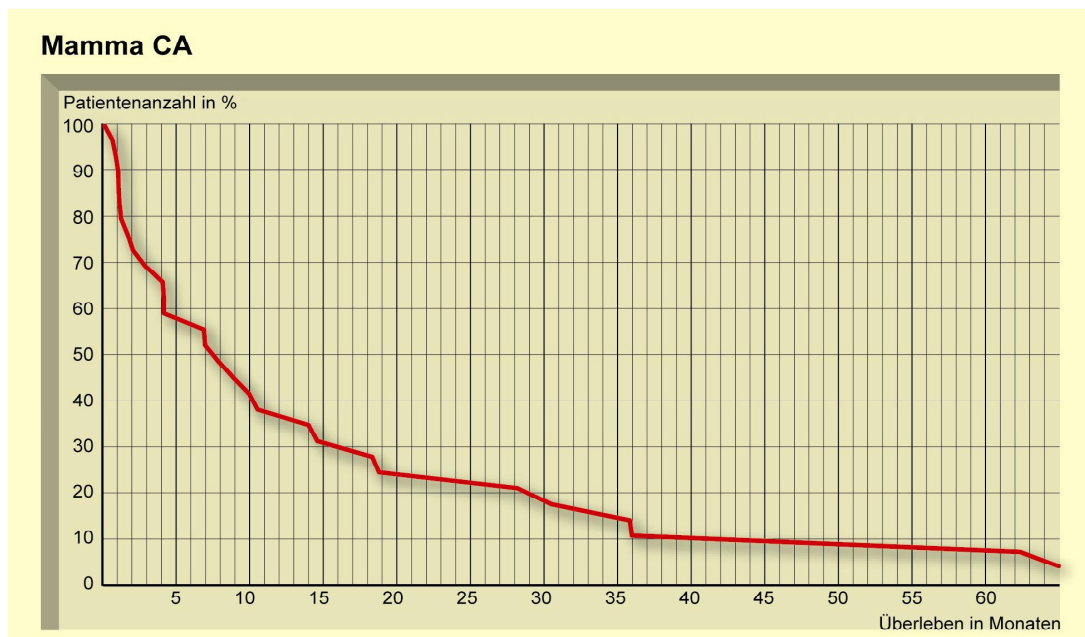


Abb. 7: Überlebenskurve von 28 Patientinnen nach Pleurodese bei metastasierendem Mammakarzinom

Ein Zusammenhang zwischen der Seite der Primärtumormanifestation und der Seite des malignen Ergusses ließ sich erstaunlicherweise nicht in allen Fällen eindeutig darstellen. Auch ein Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und

der Überlebenszeit zeigte keinen eindeutigen Vorteil zugunsten der jüngeren Patientinnen. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Erstdiagnose des Mammakarzinoms und Auftreten des malignen Ergusses lag bei 7 Jahren. Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang zwischen langjährigem Zurückliegen der Erstdiagnose und postoperativer Überlebenszeit. Einen Überblick verschafft die Tabelle 5.

Die beiden Patientinnen, deren Tumordiagnose 14 Jahre zurück lag und die sehr frühzeitig nach der Pleurodese verstarben, befanden sich zum Zeitpunkt des Eingriffs in sehr schlechtem Allgemeinzustand.

Die grafische Darstellung (Abb.7) spiegelt das Überleben der 28 Patientinnen wider: Bereits 50 %, d.h. 13 Patientinnen waren nach 7 Monaten verstorben, 10 überlebten 1 Jahr, 5 überlebten 3 Jahre. Nur ein geringer Prozentsatz (n=3) hat den Eingriff mehrere Jahre überlebt.

Die Befragung zur Luftnot nach der Pleurodese ergab folgende Verteilung:

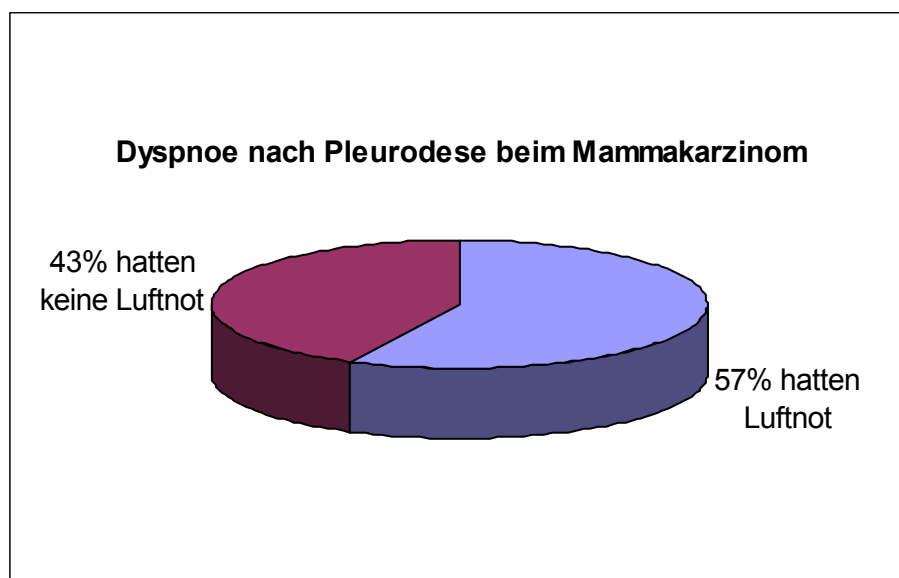


Abb. 8: Dyspnoe nach Talkum-Pleurodese bei metastasierenden Mammakarzinomen

Eine von diesen Patientinnen lebt gegenwärtig noch. Sie soll hier kasuistisch betrachtet werden:

Frau K., geb. 1942, wurde 1984 einer linksseitigen Ablatio mammae unterzogen. Sie befand sich danach in regelmäßiger Nachsorge. Dabei fiel ein ausgeprägter Pleuraerguss links auf, der sich klinisch durch Luftnot, Husten und linksthorakale Schmerzen bemerkbar gemacht hatte. Nach stationärer Aufnahme am 05.06.1998 erfolgte die sofortige diagnostische Pleurapunktion, welche 1,8 Liter hämorrhagischen Erguss entlas-

tete. Im Exsudat fanden sich Tumorzellen. Es wurde die Indikation zur operativen Pleurodese gestellt. Intraoperativ fand sich eine beetartige Tumoraussaat auf der parietalen Pleura. Hier wurde eine Pleura-PE entnommen. Immunhistologisch konnte hier eine großzellige Infiltration eines soliden Tumors bewiesen werden, welcher aufgrund starker Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptoren dem Mammakarzinom zugeordnet werden konnte. Wegen dieses Befundes wird die Patientin auch weiterhin mit Hormontherapie behandelt. Eine Knochenmarksinfiltration in BWK 2 wurde mit 6 MV ultraharter Röntgenstrahlung perkutan bestrahlt. Die Gesamtdosis betrug 20 Gy. Wegen eines Zustands nach Nephrektomie rechts wegen Lithiasis, 1969, und zusätzlich ablehnender Haltung der Patientin wurde von einer Chemotherapie abgesehen. Frau K. wird weiterhin in der Mamma-Ambulanz der Robert-Rössle-Klinik Berlin-Buch betreut. Nach eigenen Auskünften hat die Patientin nach der operativen Pleurodese am 24.06.1998 nie wieder Luftnot verspürt. Der radiologische Verlauf ist in den folgenden Abbildungen dokumentiert:

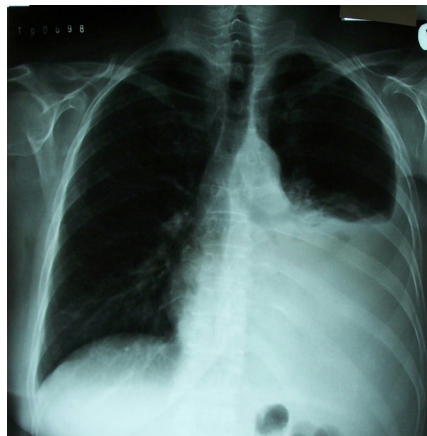


Abb. 9: Thoraxübersichtsaufnahme (16.06.1998) der Patientin K. vor der Pleurodese, jedoch bereits nach Punktion von 1,8 l Erguss

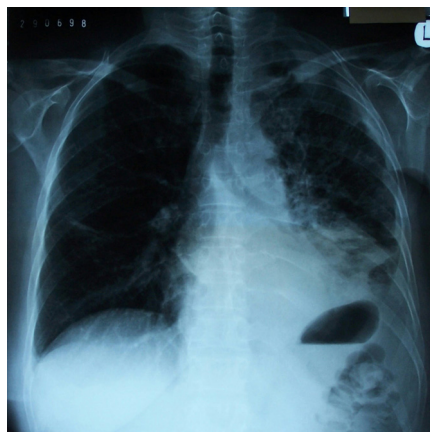


Abb. 10: Zustand nach operativer Pleurodese links Thoraxübersichtsaufnahme vom 26.06.1998

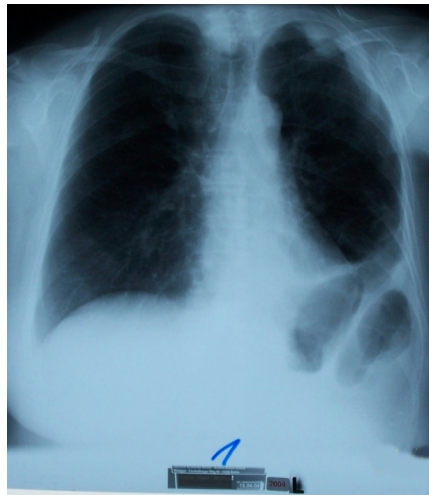


Abb. 11: Thoraxübersichtsaufnahme der Patientin K. 6 Jahre nach Pleurodese (2004)

5.3 Pleurodese beim Bronchialkarzinom

26 Patienten mit primärem Bronchialkarzinom und einem malignen Pleuraerguss erhielten eine operative Talkum-Pleurodese. Von ihnen waren 20 Patienten männlichen und 6 weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 63,7 Jahren. Das Bronchialkarzinom war in 15 Fällen rechts, in 11 Fällen links lokalisiert. Eine mit der Seite des Primärtumors identische Lokalisation zeigten die Pleuraergüsse.

Tab. 6: Synopsis von 26 Patienten mit Pleurodese beim Bronchial-Karzinom

Geschlecht	Alter	ED Jahr	OP Jahr	Seite	Stationärer Aufenthalt	Überlebenszeit In Tagen
W	70	1999	1999	Li	48	252
M	56	1999	1999	Li	44	113
M	67	1999	1999	Li	25	13
M	73	1999	1999	Li	13	157
M	63	1998	1999	Re	11	913
W	71	1999	1999	Li	24	37
M	63	1999	1999	Re	37	181
M	76	1999	1999	Li	22	788
M	56	1999	1999	Re	36	22
M	79	1999	1999	Re	24	101
M	68	1999	1999	Li	21	70
M	60	1999	1999	Re	26	28
W	56	1998	1998	Li	50	55
M	72	1998	1998	Re	24	255

M	72	1997	1998	Li	38	156
M	56	1996	1998	Re	13	226
M	60	1998	1998	Re	19	87
M	72	1998	1998	Re	43	67
M	41	1997	1998	Re	25	45
M	73	1997	1998	Re	20	69
W	73	1997	1997	Li	11	116
M	60	1997	1997	Re	26	660
M	47	1997	1997	Re	37	114
W	62	1997	1997	Re	16	92
M	59	1997	1997	Re	51	111
W	45	1997	1997	Li	24	205
Durchschnitt	63,7				28,8	189,5=6,2 Mon.

Das OP-Jahr betrifft den Zeitpunkt der Pleurodese

Der stationäre Aufenthalt dauerte durchschnittlich 28,8 Tage, die Zeit der postoperativen Drainage betrug durchschnittlich 6,5 Tage, der postoperative Aufenthalt betrug im Durchschnitt 16,3 Tage. Die Pleurodese erfolgte, entsprechend der Ergusslokalisation, stets auf der Tumorseite.

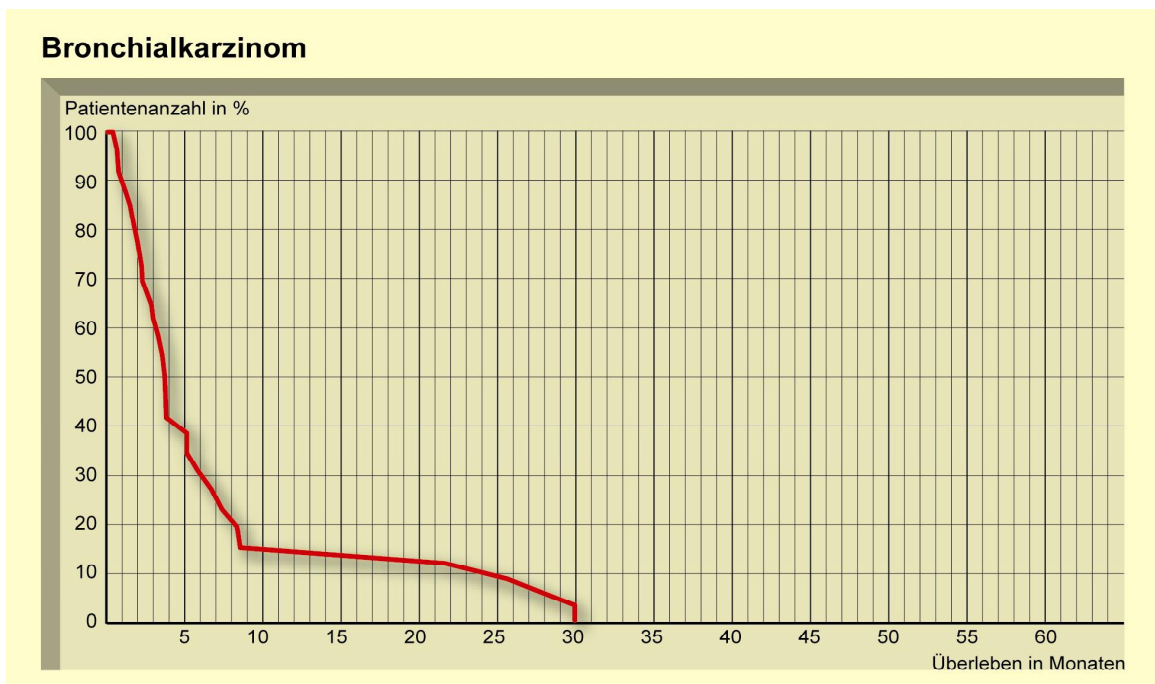


Abb. 12: Überlebenskurve von 26 Patienten nach Pleurodese beim Bronchialkarzinom

Auffallend war, dass die Diagnose des malignen Ergusses bei fast allen Patienten im Jahr der Erstdiagnose des Bronchialkarzinoms gestellt wurde, nur in 4 Fällen war die Diagnose im Vorjahr und bei einem Patienten 2 Jahre zuvor gestellt worden. Einen Überblick verschafft die Tabelle 6.

Nahezu 50% der Patienten (n=12) waren bereits nach 3,5 Monaten verstorben. 23 Patienten waren nach 8,5 Monaten nicht mehr am Leben. Nur 3 Patienten lebten länger als 2 Jahre. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 6,2 Monate. Kein Patient hat 30 Monate überlebt.

In Abb. 12 ist das Überleben graphisch dargestellt.

Auch hier wurden Angehörige und nachbehandelnde Ärzte zur Luftnot nach Pleurodese befragt, wobei sich folgendes Ergebnis zeigte:

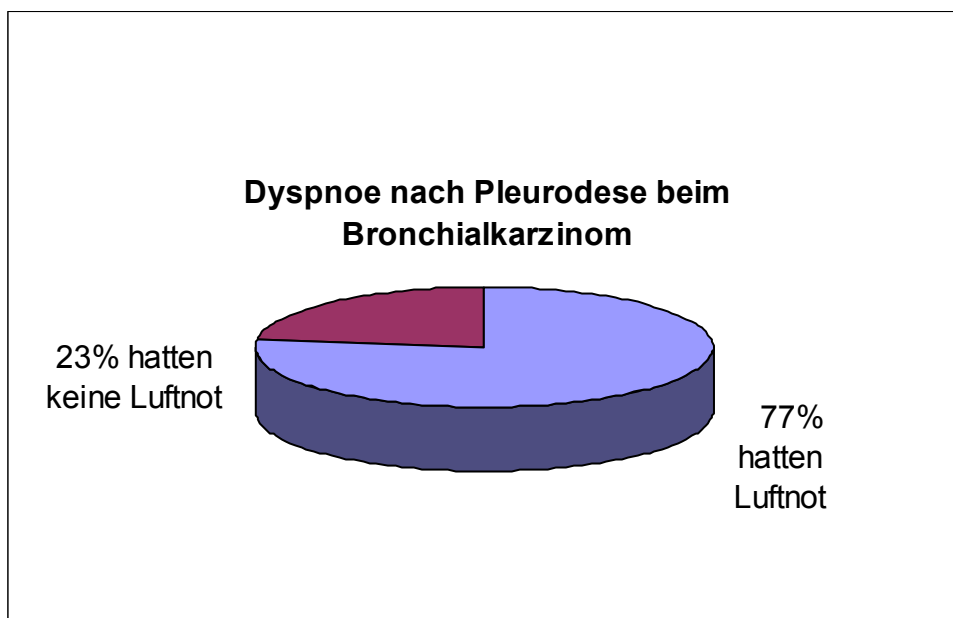


Abb. 13: Dyspnoe nach Talkum-Pleurodese bei Bronchialkarzinomen

5.4 Pleurodese bei Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP)

13 Patienten mit „Cancer of unknown primary“ (CUP) und einem malignen Pleuraerguss erhielten eine operative Talkumpleurodese. Darunter waren 8 Männer und 5 Frauen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 62,3 Jahren. Die Pleurodese wurde 6mal rechts und 7mal links durchgeführt.

Tab. 7: Synopsis von 13 Patienten mit Pleurodese bei „cancer of unknown primary“ (CUP)

Alter	Seite d.Pleurodese	Stationärer Aufent.	Überleben in Tagen
40	li	35	185
71	re	42	85
49	re	39	78
82	re	16	267
63	li	16	323
78	li	37	510
61	re	67	39
76	li	16	877
57	li	15	410
61	li	18	621
35	re	27	35
77	re	16	10
60	li	22	786
62,3 Durchschnitt		28,2	325,1 = 10,7 Mon.

Im Folgenden ist die Überlebenszeit graphisch dargestellt (Abb. 14):

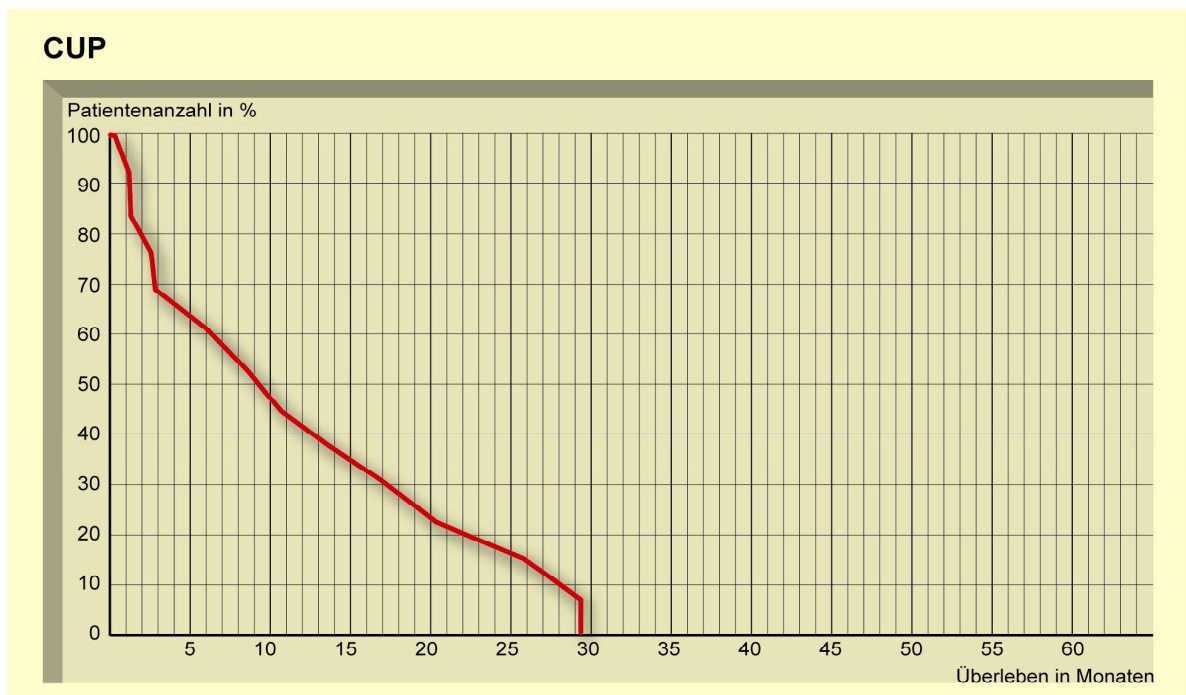


Abb. 14: Überlebenskurve von 13 Patienten mit Pleurodese bei CUP

Nachdem rund 30% (n=5) der Patienten innerhalb der ersten 3 Monate nach der Pleurodese verstorben sind, hat der größere Teil der Patienten mehrere Monate überlebt. 5 Patienten lebten länger als 1 Jahr, 2 sogar länger als 2 Jahre, und der letzte Patient verstarb nach 2,9 Jahren. Das durchschnittliche Überleben liegt bei 10,7 Monaten. Die Befragung zur Dyspnoe ergibt folgende Verteilung:

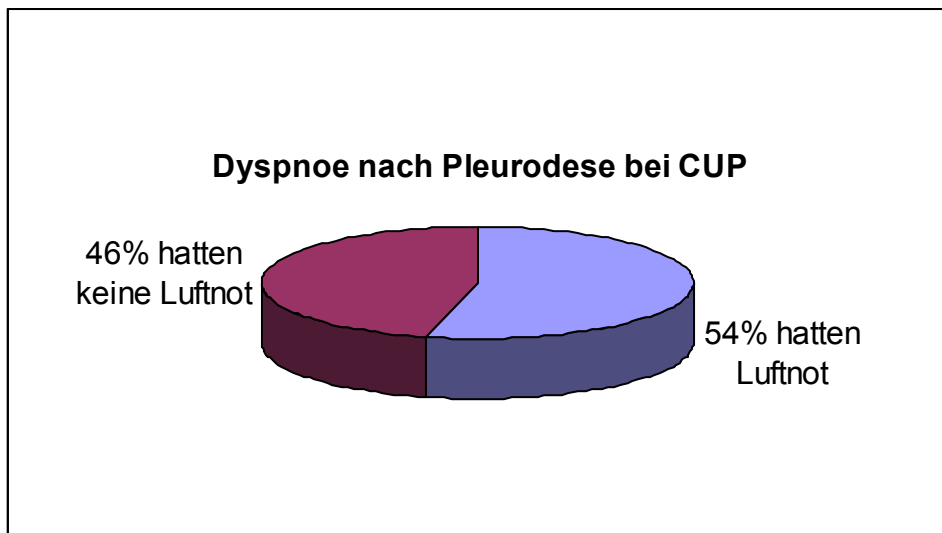


Abb. 15: Dyspnoe nach Talkum-Pleurodese bei Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom)

5.5 Pleurodese beim metastasierenden Ovarialkarzinom

10 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom und einem malignen Erguss erhielten eine operative Talkum-Pleurodese. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei 55 Jahren. Der stationäre Aufenthalt dauerte durchschnittlich 18 Tage, die Zeit der postoperativen Drainagezeit betrug durchschnittlich 6 Tage, der postoperative Aufenthalt betrug im Durchschnitt 13 Tage.

Tab. 8: Synopsis von Patientinnen mit Pleurodese beim Ovarialkarzinom

Seite der Pleurakarzinose	Alter zur Zeit der Pleurodese	Stationärer Aufenthalt in Tagen	Postoperatives Überleben in Tagen
Li	53	15	20
Li	43	16	100
Re	44	8	91
Li	57	22	29
Re	47	28	lebt noch

Re	74	13	43
Re	47	13	134
Li	65	34	89
Li	65	27	21
Li	55	15	73
Durchschnitt	55	19	66,6 = 2,2 Monate

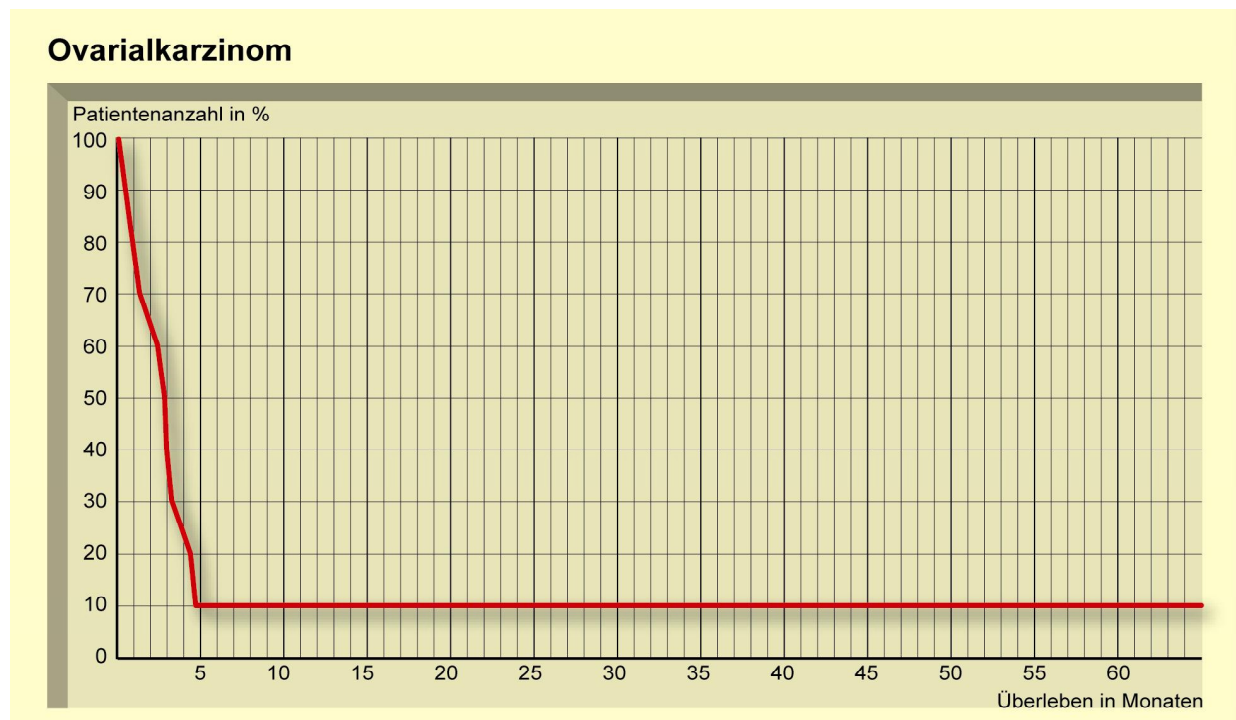


Abb. 16: Überlebenskurve von 10 Patientinnen nach Pleurodese wegen eines metastasierenden Ovarialkarzinoms

Die Pleurodese erfolgte 4mal rechts und 6mal links. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und der Überlebenszeit zeigte einen Vorteil zugunsten der jüngeren Patientinnen. Bei den über 50-jährigen bestand eine postoperative Letalität (binnen 30 Tagen) von 50% (3 von 6). Die Überlebenszeit beträgt durchschnittlich 2,2 Monate, ist demnach äußerst gering:

Die folgende Darstellung spiegelt die Ergebnisse der Befragung nach postoperativer Luftnot wieder:

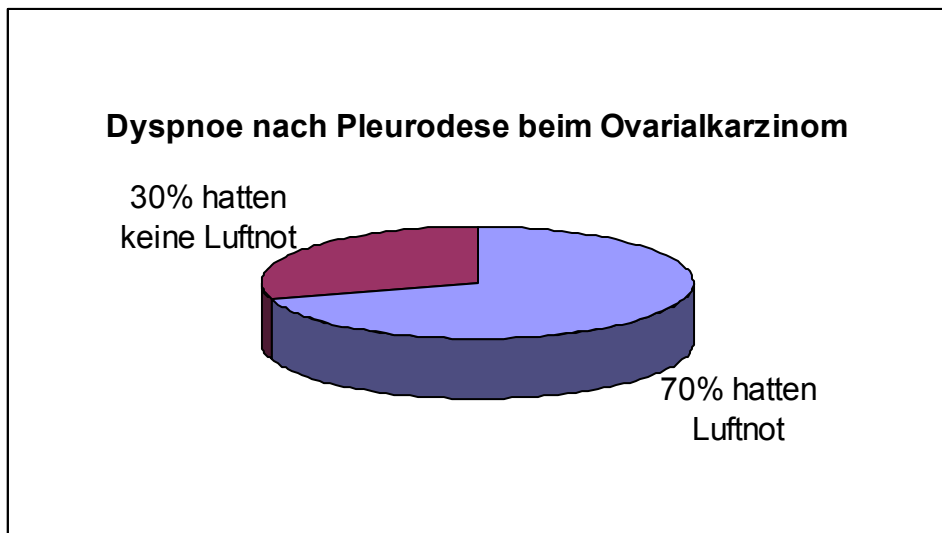


Abb. 17: Dyspnoe nach Talkum-Pleurodese bei metastasierenden Ovarialkarzinomen

Eine Patientin lebt noch, diese soll hier kasuistisch genauer betrachtet werden:

Frau H., geb.1951, hatte seit 2 Monaten vor Aufnahme (10/98) trockenen Reizhusten und eine Belastungs-Dyspnoe bemerkt. Sie war immer Nichtraucherin gewesen. Eine ambulante Thoraxröntgenaufnahme zeigte pleurale Verschattungen, zu deren Klärung die Einweisung erfolgte. Durch die bronchologische Untersuchung konnten die Herde, wie erwartet, nicht geklärt werden. Deshalb fiel der Entschluss zur diagnostischen videoassistierten Thorakoskopie, welche am 15.10.1998 vorgenommen wurde. Intraoperativ imponierten eine geringe Ergussmenge und derbe Tumorf infiltrate der Pleura parietalis. Im Schnellschnitt wurde ein Karzinom nachgewiesen, woraufhin die Einstäub-Pleurodese erfolgte, auf die die Patientin im Aufklärungsgespräch für den Fall einer malignen Genese des Ergusses hingewiesen worden war. Nach histologischer Aufarbeitung des Gewebes wurde das Vorliegen eines drüsigen-papillären Adenokarzinoms mit Psammom-Körperchen nachgewiesen. Auch der erhöhte Tumormarker CA 125 sprach für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms. Die Verlegung erfolgte in die Gynäkologische Abteilung. Hier erfolgte am 04.11.1998 die diagnostische Laparoskopie mit Sicherung des Ovarialkarzinoms. Daraufhin wurde die abdominelle Hysterektomie mit beiden Adnexen, die Exstirpation des Beckenperitoneums und die Omentektomie durchgeführt. Histologisch handelte es sich um ein Tumorstadium pT3bpNxM1L1V0G2 FIGO IV. Die Patientin erhielt deshalb Chemotherapie. Diese hat sie jedoch in den letzten 3 Jahren stets abgelehnt. Nach eigenen Auskünften glaubt die Patientin, ihr Leben allein durch

völlige Umstellung der Lebensumstände mit gesunder Ernährung, körperlicher Fitness und vor allem Erholung gerettet zu haben. Das letzte Röntgenbild des Thorax wurde 2002 im Rahmen eines stationären Aufenthalts in einem auswärtigen Krankenhaus zum Ausschluss eines Ileus durchgeführt. Die Röntgenbilder demonstrieren eindeutig progrediente pulmonale Metastasen. Luftnot ist jedoch nie wieder aufgetreten. Frau K. lebt subjektiv glücklich im Kreis ihrer Familie.



Abb. 18: Thoraxröntgenbild vom 16.10.1998 mit Interlobärererguss und Zwerchfellhochstand rechts



Abb. 19: Thoraxröntgenbild der gleichen Patientin nach Pleurodese (02.11.1998)

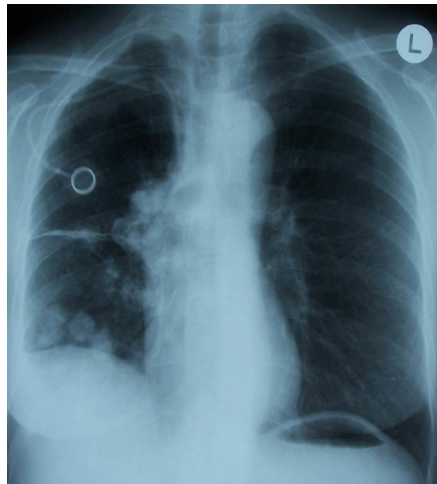


Abb. 20: Thoraxröntgenbild vom 22.12.2002, 4 Jahre nach Pleurodese

5.6 Pleurodese beim malignen Pleuramesotheliom

10 Patienten mit malignem Pleuramesotheliom erhielten eine operative Talkum-Pleurodese. Darunter waren 7 Frauen und 3 Männer. Das durchschnittliche Alter der Patienten/innen lag bei 65 Jahren. Der stationäre Aufenthalt dauerte durchschnittlich 28 Tage, die Zeit der postoperativen Drainagezeit betrug durchschnittlich 5 Tage, der postoperative Aufenthalt betrug im Durchschnitt 14 Tage.

Tab. 9: Synopsis von 10 Patienten/innen mit Pleurodese bei malignen Pleuramesotheliomen

Seite der Pleurodese	Alter zum Zeitpunkt der OP	Stationärer Aufenthalt in Tagen	Überlebenszeit in Tagen
Li	64	12	368
Li	65	16	Lebt noch
Re	70	19	547
Li	61	15	402
Re	49	31	221
Bds	59	28	205
Re	68	47	412
Li	74	40	170
Re	73	35	534
Li	65	38	112
Durchschnitt	65	28	330 = 10,9 Monate

Die Pleurodese erfolgte 4mal rechts, 5mal links und einmal beidseits. Bis auf die beidseitige Pleurodese bei einem Patienten, dessen Mesotheliom nur rechts manifest war, stimmte die Seite des Mesothelioms mit der Seite des malignen Ergusses und somit auch der Pleurodese überein. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt

der Operation und der Überlebenszeit zeigte keinen eindeutigen Vorteil zugunsten der jüngeren Patienten/innen.

Die Überlebenszeit zeigt folgendes Diagramm (Abb.21):

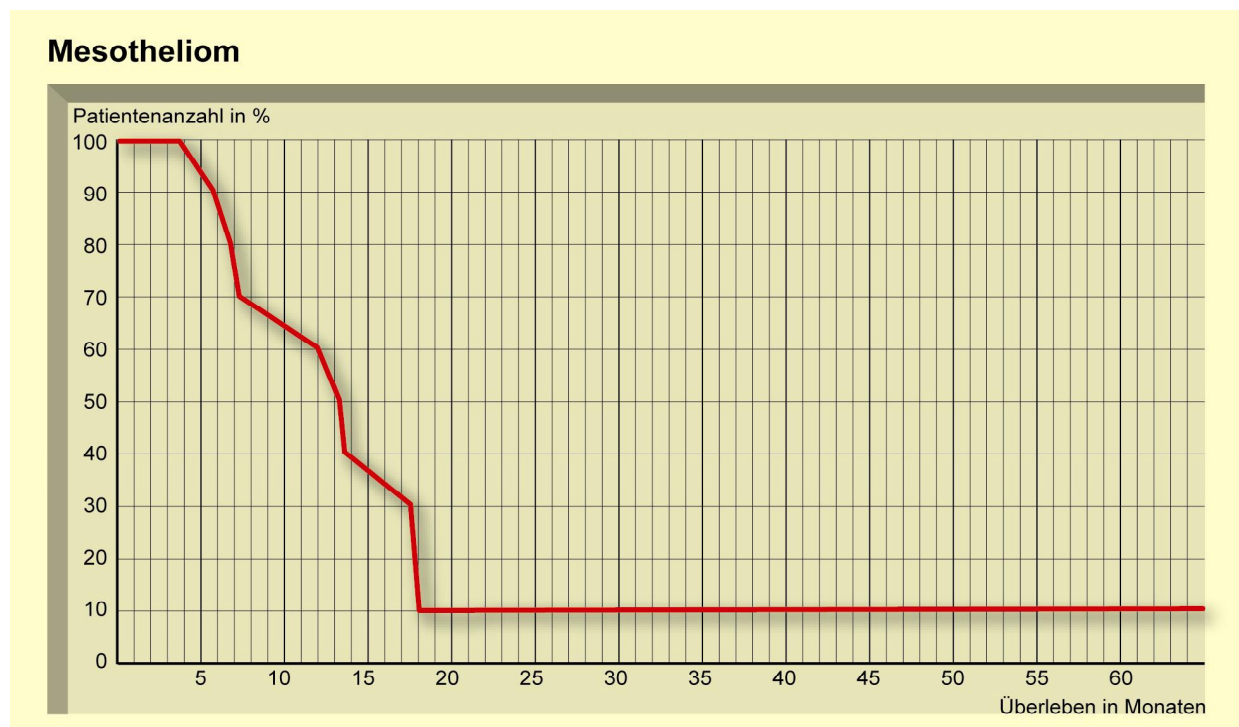


Abb. 21: Überlebenskurve der 10 Patienten mit Pleurodese beim malignen Pleuramesotheliom

Über die postoperative Luftnot wurden folgende Informationen eingeholt:

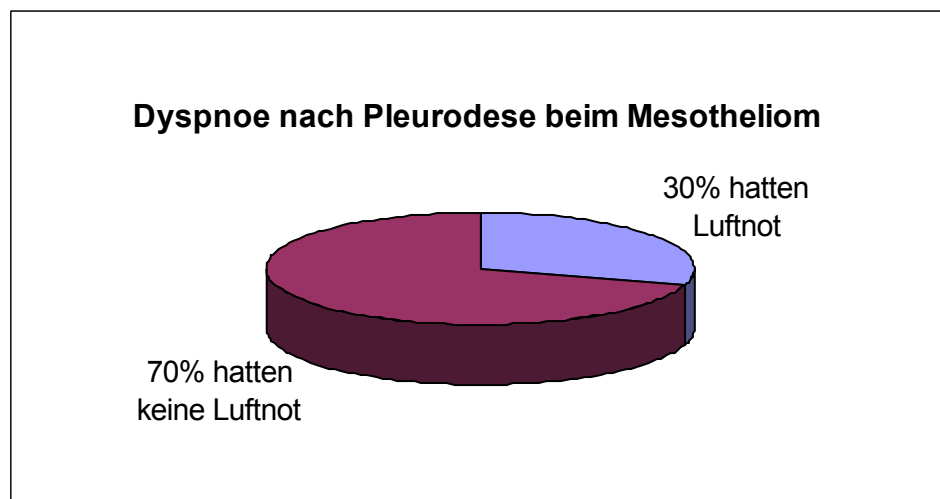


Abb. 22: Dyspnoe nach Talkum-Pleurodese bei malignen Pleuramesotheliomen

Eine Patientin lebt zum heutigen Zeitpunkt noch und soll hier kasuistisch näher betrachtet werden:

Frau T., geboren 1934, wurde im November 1999 mit Dyspnoe, Fieber, thorakalem Schmerz sowie Gewichtsabnahme auffällig. Anamnestisch war sie beim Dachdecken einer Gartenlaube mit dem Schneiden von Asbestplatten mit Stäuben in Kontakt gekommen.

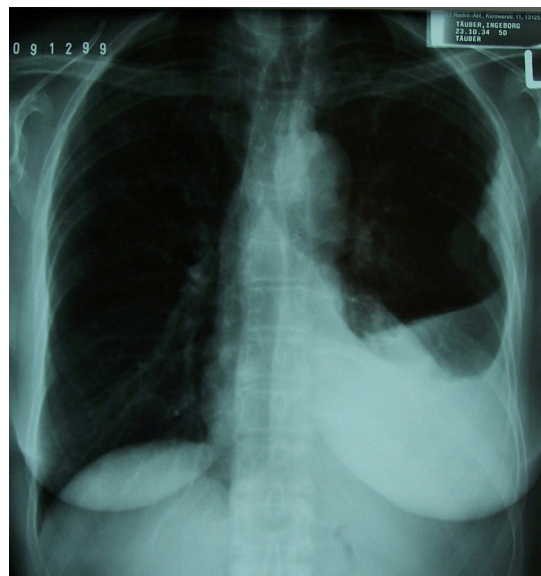


Abb. 23: Thoraxübersichtsaufnahme im sagittalen Strahlengang zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme am 09.10.1999

Radiologisch imponierte bei der stationären Aufnahme der hier zuvor abgebildete Pleuraerguss linksseitig. Zytologisch handelte es sich um einen malignen Erguss. Thorakoskopisch imponierten ubiquitäre pleurale Tumoren. Histologisch wurde durch ein Referenzzentrum das maligne Mesotheliom bestätigt. Es erfolgte am 14.12.1999 die Talkum-Pleurodese.

Die Kranke wurde halbjährlich kontrolliert. Hier zeigte sich radiologisch von Anfang an eine leichte pleurale Tumorprogredienz dorsal des linken Lungenoberlappens. Bei guter pulmonaler Funktion wurde auf Wunsch der Patientin auf eine Chemotherapie verzichtet. Das letzte CT des Thorax erfolgte 2004 und lässt nur eine geringe Progredienz des Mesothelioms erkennen. Auch konventionell radiologisch, wie im Weiteren abgebildet, zeigt sich kein erneuter Erguss. Zuletzt stellte sich die Patientin am 09.06.2005 bei uns vor. Sie lebt 5 ½ Jahre nach der Erstdiagnose 70-jährig bei subjektivem Wohlbefinden mit ihrem Ehemann.

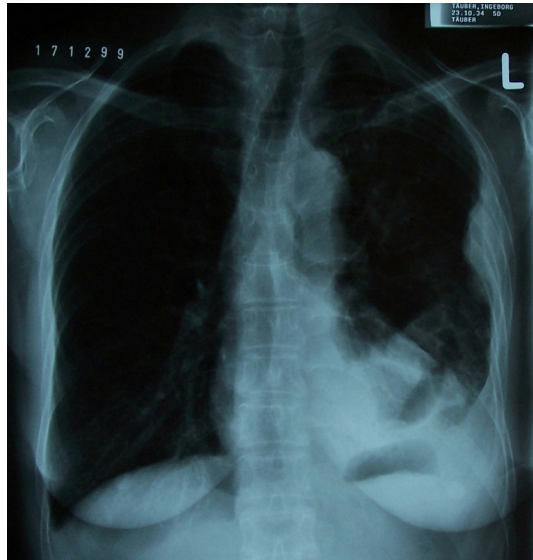


Abb. 24: Thoraxübersichtsaufnahme vom 17.12.1999, kurz nach der Pleurodese

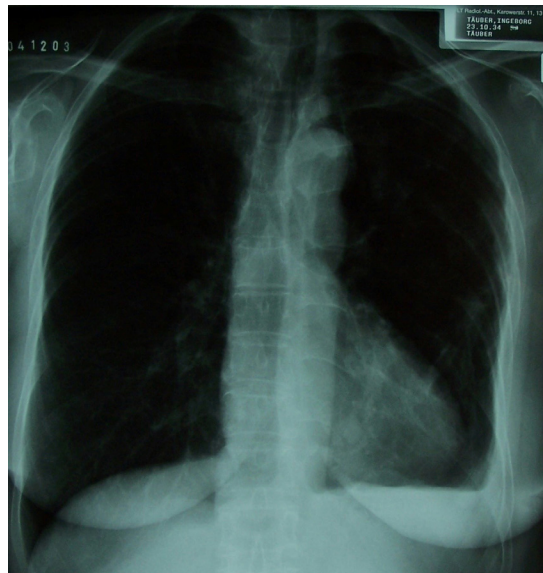


Abb. 25: Radiologische Kontrollaufnahme im Intervall (Nachsorge) vom 04.12.2003

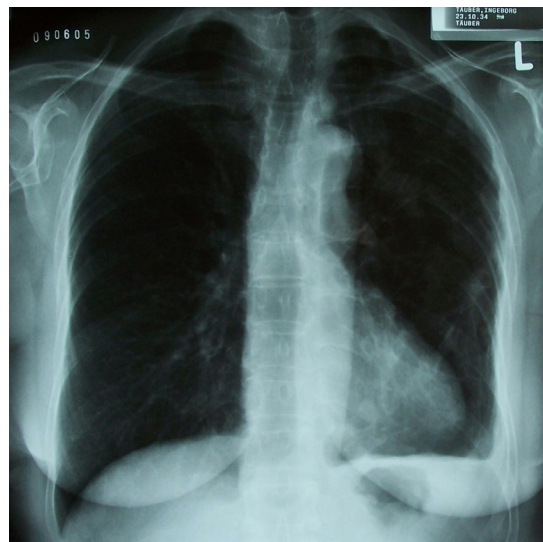


Abb. 26: Radiologische Kontrolle vom 09.06.2005 im Rahmen der Nachsorge, 6 Jahre nach Pleurodese

6. Diskussion

6.1 Technische Details

In den der Analyse zugrunde liegenden Jahren 1997-99 wurden in der Thoraxchirurgischen Klinik des Fachkrankenhauses für Lungenheilkunde und Thoraxchirurgie (FLT) Berlin-Buch 115 Kranke mit rezidivierenden malignen Pleuraergüssen mittels Talkum-Pleurodese behandelt. Ihnen lagen 15 verschiedene primäre Tumorentitäten in unterschiedlicher Häufigkeit zugrunde. Die Patienten wurden nahezu ausschließlich aus anderen Krankenhäusern und Fachabteilungen verlegt mit der Option einer Pleurodese.

Man kann davon ausgehen, dass der Zeitpunkt des Auftretens eines klinisch wirksamen Pleuraergusses im Verlaufe eines malignen Tumorleidens den Beginn der letzten kritischen Lebensphase eines Patienten darstellt. Sein Auftreten scheint Auskunft über den aktiven Progress der primären Tumorerkrankung zu geben, auch wenn objektiv und subjektiv die Auswirkungen des Pleuraergusses auf die Lebensqualität zu diesem Zeitpunkt im Vordergrund stehen. Von einer systemischen Tumorthherapie kann in diesem Stadium nach unseren Erfahrungen weder eine günstige Beeinflussung des Grundleidens noch der Rezidiv-Neigung des Ergusses erwartet werden.

Bis vor wenigen Jahren standen Ärzte dieser Konstellation mit therapeutischem Nihilismus gegenüber und behandelten allenfalls die psychischen Auswirkungen mit symptomatischer Medikation (Psychopharmaka, Morphine etc.). Inzwischen hat sich die Begleitung unheilbarer Kranker durch Ärzte und mit ärztlichen Maßnahmen als „Palliativmedizin“ etabliert. In diesem Zusammenhang sind auch die invasiven Methoden zu betrachten, die das Fachgebiet Thoraxchirurgie betreffen und die sich unter dem Druck der zunehmenden Zahl Betroffener herausbildeten.

Die ersten Aktivitäten kamen von amerikanischen Ärzten [63,65,66,67,83], die über Ergussentlastungen an wenigen Patienten berichteten. 1986 nahm Sahn [71,72] eine „Dauerdrainage“ über einen Zeitraum von 2 Wochen vor. Hewitt und Jannssen [nach 71,72] beschrieben 1987 die Ableitung eines malignen Pleuraergusses über einen Drain in einen Urinbeutel, der den Betroffenen freie Beweglichkeit gestattete. Alle Patienten bestätigten danach eine Besserung der Dyspnoe.

War mit der Ableitung des Pleuraergusses bereits eine deutliche Besserung der Dyspnoe und damit auch der Lebensqualität zu erzielen, so bestand doch das Problem

der Rezidiv-Neigung des Ergusses fort. In Analogie zur lange geübten definitiven Pneumothoraxprophylaxe lag es nahe, auch hier den Raum für die Ergussansammlung zu beseitigen und Methoden zu ersinnen, die die Obliteration des Pleuraraumes ermöglichen würden. Der Terminus „Pleurodese“ war dafür schon lange bekannt und wurde schon genutzt, als man noch nicht gefahrlos am Thorax operieren konnte. Auch Talkum als wirksames Mittel zur Pleurodese kannte man, obgleich es wegen der Verunreinigung mit Asbest anfangs nur zögerlich angewandt wurde.

Aus den eigenen Erfahrungen mit partiellen parietalen Pleurektomien zur Förderung der Ergussresorption bei technisch inoperablen Pleuramesotheliomen, bestätigt durch Literaturberichte [22], wurden Eingriffe dieser Art im FLT auch bei malignen Ergüssen mit erstaunlich hoher Erfolgsrate angewandt. Doch stand die Invasivität der dazu früher notwendigen Thorakotomie in krassem Missverhältnis zum Allgemeinzustand der meisten Patienten, die dafür infrage kamen.

Erst als zahlreiche Versuche mit anderen Substanzen (siehe Tab. 3) in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts sich als unsicher oder unwirksam erwiesen, kam Talkum wieder in Betracht. Nun aber durch die Kenntnis des ursächlichen Zusammenhangs von Asbest und Pleuramesotheliom in der medizinisch unbedenklichen Reinheit.

Nach Tierversuchen zur Pleurodese mit Fibrinkleber, verschiedenen Antibiotika, Jod und Talkum zu Beginn der 80er Jahre kamen auch die Kollegen im FLT zu der Überzeugung, dass nur Talkum in der Lage war, eine nahezu einhundertprozentige Pleuraobliteration zu erzielen, während Jod häufig wirkte, Fibrinkleber unwirksam war und Antibiotika nur wirkten, wenn sie den pH-Wert des Ergusses zur sauren Seite hin verschieben konnten [Uschinsky K, Engelmann C.: persönliche Mitteilung]. Es überraschten nach diesen Erkenntnissen vor allem die damals in der Literatur propagierten Mitteilungen über die hohe Wirksamkeit des Fibrinklebers [28,40,68], nach dessen Anwendung im FLT sich zu unterschiedlichen Obduktionszeiten der Tiere spiegelglatte Pleurablätter zeigten.

Seither wurde Talkum bei einer großen Zahl betroffener Patienten angewandt. Sie wurden aus anderen Kliniken überwiesen, in denen die Primärtumoren festgestellt und/oder behandelt worden waren. Wie in den meisten Studien erfolgte die Talkum-Pleurodese zwar stets in der Absicht, von belästigenden Symptomen zu befreien, doch hinsichtlich des von den Einweisern geäußerten Behandlungswunsches relativ unkri-

tisch. Dies umso mehr, da bei der anfangs nur möglichen Einschwemmung der Talkum-Suspension Misserfolge, d.h. Ergussrezidive sehr häufig waren.

Erst mit der Verfügbarkeit des thorakoskopischen Equipments zu Beginn der 90er Jahre konnte die Methodik der Talkum-Pleurodese auch im FLT standardisiert und damit sicherer gestaltet werden (vergl. Kap. 4.3!).

Voraussetzung für eine optimale Pleurodese ist, dass zunächst der gesamte Erguss, am besten über eine Drainage, entfernt wird und sich die Lunge komplett wieder ausdehnt. Unmittelbar vor einer eventuellen Ergussentlastung über Punktion oder Drainage erfolgte eine Sonographie des Brustkorbes, mit deren Hilfe die Höhe des bei großen Ergussmengen maskierten Zwerchfelles erkannt werden konnte. Insbesondere bei adipösen Patienten kann in der liegenden Position das Zwerchfell erstaunlich weit nach apikal verlagert werden, womit die Gefahr einer Punktion subphrenischer Organe besteht.

Die Methode, mit der die gleichmäßigste Verteilung des Talkums garantiert werden kann, ist die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) [15,49,50]. Der Vorteil der Talkum-Puder-Pleurodese per VATS gegenüber der Einschwemmung einer Talkumsuspension liegt in der Möglichkeit, durch die Visualisierung der Pleurahöhle Verklebungen und Verwachsungen lösen und den Erguss komplett entfernen zu können. Eine weitere Voraussetzung für den Erfolg der Pleurodese ist eine homogene Poudrage. Sie wird nur unter Sicht erreicht, ebenfalls auch die optimale Platzierung von zwei großlumigen Drains zur späteren Ableitung des Ergusses. Die Thorakoskopie als videoassistierter Eingriff kann sowohl in Intubationsnarkose als auch bei Patienten in sehr reduziertem Allgemeinzustand in Analgo-Sedierung durchgeführt werden. Unverzichtbar ist eine Standard-Schmerztherapie. Die schrittweise Entfernung der Drainagen (Sog -20 cm Wassersäule) erfolgt ab dem 5. postoperativen Tag bzw. bei einer Sekretmenge unter 150 ml/d [43].

Ein weiterer heute kaum zu unterschätzender Vorteil der Verwendung von Talkum liegt in den geringen Kosten und in der inzwischen langjährigen Erfahrung im Umgang mit dieser Substanz [43].

In seltenen Fällen kann durch die VATS auch eine Dekortikation der Lunge vorgenommen werden, um eine optimale Ausdehnung gefesselten Parenchyms zu erreichen.

Allerdings wird man bei Patienten mit begrenzter Lebenserwartung mit diesem Eingriff zurückhaltend sein, da postoperative Parenchymleckagen unter Umständen einen längeren Krankenhausaufenthalt bedeuten. Gleiches gilt für eine Thorakotomie, die heute allerdings bei der zugrunde liegenden Konstellation als unverhältnismäßig nicht mehr gerechtfertigt ist.

Nach den Erkenntnissen aus der Analyse kann die in der Literatur zahlreich geäußerte Meinung bestätigt werden, dass die Talkum-Pleurodese nachweislich eine effiziente Behandlungsmethode beim malignen Pleuraerguss darstellt (vergl. Kap. 1.2.4!). Sie wird bevorzugt als Einstäub-Pleurodese, am besten als Talkum-Poudrage per video-assistierter Thorakoskopie durchgeführt. Damit wurde laut Literaturberichten in über 90% eine ausreichende Beherrschung des Ergusses erreicht, die Lebensqualität verbessert und den Patienten Zeit im Krankenhaus erspart.

6.2 Die Lebensqualität

In der Medizin hat sich im letzten Jahrzehnt eine Hinwendung zu den psychischen und sozialen Dimensionen von Gesundheit und Krankheit vollzogen, die zusätzlich zu körperlichen Parametern beachtet werden. Innerhalb des medizinischen Versorgungssystems kann die Lebensqualität von Tumorpatienten als wichtiges Zielkriterium bei der Evaluation von medizinischen Maßnahmen gelten. Unter gesundheitsbezogener Lebensqualität ist ein Konstrukt zu verstehen, das die körperlichen (z. B. Beschwerden wie Luftnot, Mobilität, funktionale Ausdauer und Energie), mentalen, sozialen (z. B. Art und Anzahl sozialer Kontakte zu Familie, Freunden und Bekannten, inklusive gemeinsame Aktivitäten), psychischen (u. a. Ausgeglichenheit, Abwesenheit von Depression, Ängstlichkeit, Reizbarkeit) und funktionalen Aspekte des Befindens und der Funktionsfähigkeit (Konzentration, Leistungsfähigkeit) der Patienten aus ihrer eigenen Sicht beschreibt [9].

Diese Grundpfeiler der Lebensqualität bezeichnen die Bereiche, die mit zu erfassen sind, wenn von der Lebensqualität eines Patienten gesprochen werden soll (Beschluss der Konsensuskonferenz „Lebensqualität in der Onkologie“, 1990). Mit dieser Definition wird betont, dass der Begriff der Lebensqualität nur multidimensional zu beschreiben ist und dass dafür der Selbstauskunft der Patienten oder der Auskunft der Familienangehörigen die wesentlichste Bedeutung zukommt. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist der Differenzierungsgrad der Angaben, wobei globale Bewertungen und detail-

lierte Erhebungen in verschiedenen Lebensbereichen zu berücksichtigen sind. Eine weitere Frage schließlich betrifft den Typ des Messansatzes. Bisherige Ansätze der Lebensqualitätsmessung unterscheiden sich zwar in Form, Inhalt und Darstellungsweise, versuchen aber alle ein quantifizierbares Bild der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten zu zeichnen. Sie basieren auf einem „gruppenstatistischen“ Ansatz, d.h. sie versuchen die Lebensqualitätsbeurteilung des einzelnen Patienten im Vergleich zu einer Gesamtgruppe oder einer gesunden Referenzpopulation zu erfassen.

Es gibt allerdings auch individuell zentrierte Ansätze, die aus der klinischen Psychologie und Psychotherapieforschung entlehnt sind und die es ermöglichen, individuelle Problembereiche und deren Veränderungen im Verlauf der Therapie zu erheben.

Aus klinischer Sicht hängt die Lebensqualität des Tumorkranken von Faktoren ab, die im Krankheitsverlauf „vulnerable“ Zeitpunkte darstellen, die die Krankheitsverarbeitung ungünstig beeinflussen. Im Folgenden werden Situationen genannt, für die die behandelnden Ärzte und das Pflegepersonal besondere Aufmerksamkeit entwickeln müssen, um gegebenenfalls zusätzlich Hilfen anbieten zu können.

6.2.1 Lebensqualität im klinischen Alltag

Die frühe Phase der Diagnostik bzw. Aufklärung gehört zu den besonders belastenden Zeitpunkten. In der Regel wird ein Krebskranker von dem Befund überrascht. Es entsteht das, was als „Krebsschock“ beschrieben wird. Ein Gefühl der Lähmung, mit Assoziationen von Verstümmelung und möglichem Sterben, das vorübergehend kognitive und emotionale Verarbeitungsmöglichkeiten eines Kranken außer Kraft setzen kann.

Deswegen ist es die Aufklärung, die zentrale Weichen für die weitere Krankheitsverarbeitung stellt. Neben umfassender - nicht nur aus rechtlicher Sicht – und angemessener Information sollte im Umgang mit Betroffenen die Aufklärung kein einmaliges Ereignis sein. Aufklärung ist immer ein Prozess, in den der Kranke je nach neuem Befund und notwendiger, oft wechselnder Behandlungsstrategie, angemessen einbezogen wird. Aufklärung ist im stationären Bereich, der meistens die initiale Aufklärungssituation enthält, auch ein atmosphärisches Moment eines offenen Klimas, in dem alle an der Behandlung eines Kranken Beteiligten zur Bewusstseins-einstellung beitragen. Während

des postoperativen Aufenthalts der Pleurodese-Patienten im FLT waren oft Appetit- und Essstörungen, Gewichtsveränderungen, Übelkeit und Erbrechen, Abgeschlagenheit und Schwäche zu berücksichtigen. Deshalb war es hier wichtig, alle zusätzlich verfügbaren Ressourcen zur Erreichung des angestrebten Therapieerfolgs einzubeziehen und aufeinander abzustimmen. Dazu zählten Physiotherapie und gegebenenfalls auch psychosoziale Betreuung. Eine detaillierte Kommunikation, die besonders den Hausarzt einschließt, war eine wichtige Voraussetzung für die Entlassung in das häusliche Umfeld. Am Entlassungstag muss deshalb eine Epikrise vorliegen. Optimal ist der Einsatz einer Hauskrankenpflege.

Der Entlassungszeitpunkt mit den verschiedenen nachfolgenden Maßnahmen kann für den Tumorkranken ein Ereignis mit zusätzlicher Belastung sein. Spätestens jetzt werden auch die Angehörigen mit einbezogen. Auch sind oft unbemerkt Kinder von krebserkrankten Eltern diejenigen, die eines zusätzlichen Augenmerks wegen psychosozialer Belastungen bedürfen. Wegen der sehr unterschiedlichen psychosozialen Rollensituationen gibt es darüber hinaus auch für Frauen zwischen 40 und 60 Jahren durch die Reintegration in den Alltag Belastungssituationen, die sie als Risikogruppe ausweisen. Die oft veränderte berufliche Situation (Arbeitsplatzversetzung, Kündigung), die zusätzlichen finanziellen Belastungen durch das eventuelle Wegfallen eines zusätzlichen Verdienstes des erkrankten Mitgliebes (durchschnittlich in der Höhe des Drittels des Hauptverdieners), sowie die Notwendigkeit eines Behindertenausweises und anderer sozialrechtlicher Veränderungen, die stigmatisierend erlebt werden können, können der Entlassungssituation den Charakter einer fortgesetzten Krankheitsbelastung geben. Hinzu kommen in der Regel Rezidivängste. Insgesamt kann es zu charakteristischen Veränderungen des Lebensgefühls kommen, die die Lebensqualität der Gesamtfamilie beeinträchtigen [9].

6.2.2 Luftnot als Einschränkung der Lebensqualität

Im Zusammenhang mit dem malignen Pleuraerguss steht das Symptom „Luftnot“ im Vordergrund. Luftnot ist als bewusst abnorm und unangenehm erschwert empfundenes Atmen definiert. Oft wird kein Schmerz gefühlt, jedoch das Gefühl von Enge, Müdigkeit und von Erstickung. Dyspnoe ist eines der häufigsten Symptome bei terminal krebserkrankten Patienten. Sie tritt bei ca. 70% der Tumorpatienten während der letzten 6 Wochen ihres Lebens auf. Bei der Erfassung der Luftnot der Pleurodese-Patienten des

FLT ist die Selbstbeurteilung von der Fremdbeurteilung durch Familienmitglieder oder medizinisches Personal zu unterscheiden.

Einem patientenzentrierten Lebensqualitätskonzept entsprechend sollten die Patienten nach Möglichkeit selbst Auskunft über ihr Erleben und Verhalten geben. Diese Möglichkeit war jedoch durch das Versterben nahezu aller Patienten aus dieser Retrospektive zum Zeitpunkt der Analyse ausgeschlossen. Das bedeutete, dass nur Auskünfte durch Hausärzte oder Angaben von Familienangehörigen erhoben werden konnten, die allerdings die Lebensqualität des Patienten aus einer anderen Perspektive subjektiv beurteilen und deshalb nicht gleichzusetzen sind mit den Angaben, die der Betroffene selbst gegeben hätte [81].

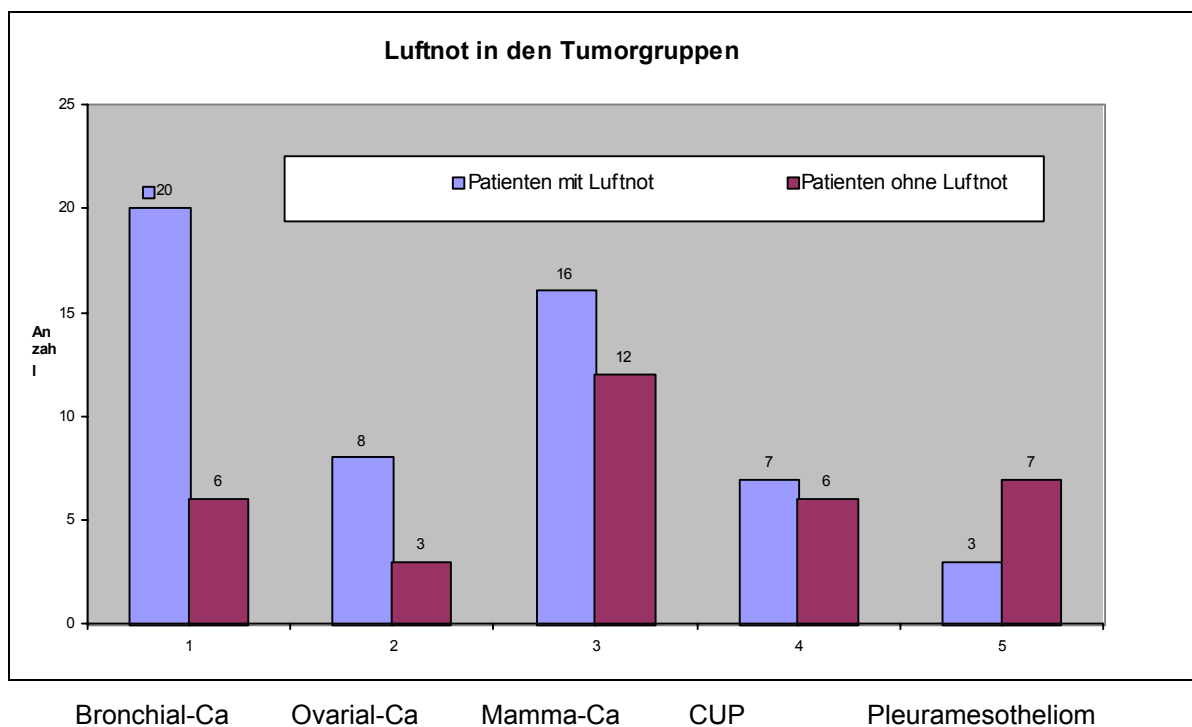


Abb. 27:

Vorstehend sind die 5 wegen höherer Patientenzahlen ausgewählten Tumorgruppen im Vergleich dargestellt. In den Tumorgruppen 1 (Bronchialkarzinom), 2 (Ovarialkarzinom) und 3 (Mammakarzinom) überwogen prozentual die Patienten, die nach der Pleurodese erneut über Luftnot klagten. Bei den Patienten der Gruppe 4 (CUP) ist das Ergebnis fast identisch. Einzig in Gruppe 5 (MPM) überwogen eindeutig die Patienten, die nach der Krankenhausentlassung nicht mehr über Luftnot klagten.

Die Literatur beschreibt übereinstimmend für maligne Pleuraergüsse unterschiedlichster Tumorentitäten einen Pleurodese-Erfolg durch Talkum von über 90%. Dieser wird definiert mit dem Ausbleiben eines Rezidivergusses innerhalb der nächsten 30 Tage. Es findet sich wenig Literatur über die weitere Beobachtung der Luftnot als Hinweis auf einen rezidivierenden Erguss. Nur in einer größeren Studie wurden die Patienten bis zum Tode begleitet. Die Autoren [50] beschreiben dabei die spätere erneute Ergussbildung in 52% der Fälle. Andere Untersucher [77] berichten über eine signifikante Verbesserung der Dyspnoe in 92,2% der von ihm beobachteten Patienten. Diese Verhältniszahl kann mit unseren Beobachtungen für keine der ausgewählten Tumorentitäten bestätigt werden.

6.3 Epidemiologie des Mammakarzinoms

In Deutschland erkranken jährlich etwa 50000 Frauen an Brustkrebs. Er ist damit die häufigste Krebserkrankung der Frau und für 26 % aller jährlichen Krebsneuerkrankungen bei Frauen verantwortlich [20,78]. Die Inzidenz ist in Deutschland wie in allen anderen westlichen Ländern steigend. Jede zehnte Frau muss damit rechnen, im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom zu entwickeln. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63,5 Jahren. Mehr als die Hälfte wird erstmalig bei Frauen über 60, ein Drittel bei Frauen über 70 Jahren diagnostiziert. In Deutschland sterben pro Jahr 19000 Frauen an Brustkrebs. Nach Bronchialkarzinomen und kolorektalen Karzinomen nimmt das Mammakarzinom bei der Sterblichkeit den dritten Platz ein. Es ist für 18 % aller Krebstodesfälle bei Frauen verantwortlich. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate wird mit etwa 73 % angegeben. Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms. Die altersspezifische Inzidenz liegt zwischen 50 und 70 Jahren, um den Faktor fünf höher als im Alter zwischen 35 und 40 Jahren. Eine 65-jährige Frau hat eine dreimal höhere Wahrscheinlichkeit, im nächsten Lebensjahr ein Mammakarzinom zu entwickeln, als eine 45-jährige. Ein starker Risikofaktor ist die familiäre Belastung. Hat eine Frau eine Verwandte ersten Grades (Mutter oder Schwester) mit einem Mammakarzinom, so steigt ihr persönliches Risiko um den Faktor 3 bis 4. Liegt eine Keimbahnmutation im BRCA-Gen vor, beträgt ihr Risiko bereits das Sieben- bis Achtfache. War eine Frau bereits an einem Mammakarzinom erkrankt, hat sie ein fünffach erhöhtes Risiko, erneut an einem Mammakarzinom zu erkranken. Weitere Risikofaktoren sind Übergewicht, späte erste Geburt, frühe Menarche, späte Menopause oder eine Hormonsubstitution. Alle Risikofaktoren müssen als schicksalhaft gelten, so kann eine Reduktion der

Inzidenz, z. B. durch eine Änderung von Verhaltensmustern, nicht erreicht werden. Die ersten Ansätze zur primären Prävention, also Prophylaxe mit Tamoxifen und anderen selektiven Östrogenrezeptormodulatoren könnten erfolgreich sein, bedürfen aber noch eingehender Prüfung. Die Reduktion der Mortalität scheint möglich. Das größte Potenzial liegt in der Verbesserung der Früherkennung und der multimodalen Therapie des neu diagnostizierten Mammakarzinoms. Dadurch werden in Deutschland laut statistischer Berechnung etwa 3500 Frauen weniger an Brustkrebs sterben, das sind 10 pro Tag.

Die operative Entfernung eines bösartigen Tumors der Brust und die Entfernung der axillären Lymphknoten sind zentraler Bestandteil der Erstbehandlung. Die Radikalität hat keinen Einfluss auf die langfristige Prognose. Die alleinige Entfernung des bösartigen Knotens reicht aus, um ein erneutes Auftreten im Bereich der Brust zu verhindern. Heute können die meisten Patientinnen (ca. 60 bis 70 %) „brusterhaltend“ operiert werden. Neue Operationsverfahren könnten in Zukunft auch die Folgeprobleme der Axilladisektion reduzieren. Die „Sentinel-Node-Biopsie“ wird derzeit in klinischen Studien geprüft: durch Entnahme eines repräsentativen Lymphknotens kann der Befall der axillären Lymphknoten nachgewiesen oder ausgeschlossen werden.

Die Strahlentherapie ist seit vielen Jahren ein weiterer fester Bestandteil in der Therapie. Mehrere Studien bestätigen eindeutig, dass durch die Verhinderung von lokalen Rezidiven auch das Risiko von Fernmetastasen verringert und die Überlebensrate verbessert wird. Das hat weltweit zu einer Neubewertung der adjuvanten Strahlentherapie geführt. Das lokale Rezidiv ist ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von Fernmetastasen. Man kann also zwischen einer primären (bereits bei Diagnose vorhandenen) und einer sekundären (erst im weiteren Verlauf durch die nicht beherrschte lokale Tumorerkrankung entstandenen) Metastasierung unterscheiden. Die adjuvante Chemotherapie richtet sich gegen die primäre okkulte Metastasierung, gegen die sekundäre ist sie machtlos. Also ist das lokale Rezidiv zu vermeiden. Der Effekt der Strahlentherapie auf das Gesamtüberleben zeigt sich allerdings später als bei der Chemotherapie.

Das Mamakarzinom ist also eine systemische und lokoregionäre Erkrankung und bedarf deshalb sowohl systemischer (Chemo- und/oder Hormontherapie) als optimaler lokaler Behandlung. Die Nachbestrahlung sollte von Anfang an als wichtiger Bestandteil des gesamten Therapiekonzepts berücksichtigt werden. Die postoperative medikamentöse (sog. adjuvante) Therapie dient dazu, das Auftreten von Fernmetastasen zu unterdrücken oder wenigstens zu verzögern. Bei nachgewiesener Fernmetastasierung sind die

Hauptbehandlungsziele die Besserung tumorbedingter Beschwerden und die langfristige Erhaltung guter Lebensqualität mit körperlicher Leistungsfähigkeit, die Stabilisierung der Psyche und die Verlängerung der Lebenszeit. Die adjuvante Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie, Antikörpertherapie) ist in der Prämenopause unterschiedlich zu der in der Postmenopause. Darauf soll hier nicht eingegangen werden.

Wichtig für die Arbeit war insbesondere das Studium der palliativen Therapiesituation. Insbesondere muss die Intensität der Behandlung der Ausprägung akuter tumorbedingter Beschwerden und der Geschwindigkeit des Krankheitsverlaufes sowie der Einschätzung der akuten Lebensbedrohung angepasst werden.

6.3.1 Talkum-Pleurodese beim metastasierenden Mammakarzinom

In der Literatur sind die Überlebenszeiten der Pleurodesepatienten meist nicht nach der Tumorart aufgeschlüsselt. Es wird oft das „overall survival“ dokumentiert. Amerikanische Kollegen [65,66] analysierten jedoch das Überleben auch nach der Tumorart. Während deren Patientinnen mit Mammakarzinom im Durchschnitt nur 4,5 Monate lebten, kann das mit den Ergebnissen unserer Analyse nicht reproduziert werden. Wir fanden bei den 28 Frauen mit einem relativ hohen Durchschnittsalter (60 Jahre) mit 12,4 Monaten eine deutlich längere Überlebenszeit. Allein in der Studie von Sahn [72] deckt sich die Überlebenszeit von Mammakarzinom-Patientinnen nach Pleurodese mit 14 Monaten in etwa mit unseren Ergebnissen. Mit durchschnittlich 12,4 Monaten hatten die Patientinnen mit Mammakarzinom auch unter allen von uns untersuchten Gruppen den operativen Eingriff der Pleurodese am längsten überlebt. Petrou et al. [64] arbeiteten ebenfalls einen eindeutigen Überlebensvorteil für Mammakarzinom-Patientinnen heraus. Sie konnten darüber hinaus feststellen, dass die Überlebenszeit dann am längsten war, wenn die Erstdiagnose des Mammakarzinoms bereits viele Jahre zurück lag. Hierzu gibt es bisher keine weiteren Angaben in der Literatur. Eine Erklärung für dieses Phänomen wurde nicht gegeben. Die Angaben in Tab. 5 könnten diese Aussage stützen, denn 3 von 4 langfristig Überlebenden (>1000 Tage) wiesen mit 14 bzw. 15 Jahren die längsten Intervalle zwischen Primärtumor und Pleuraerguss auf. Der lange Krankheitsverlauf spricht entweder für ausgeprägte Abwehrmechanismen bei diesen Frauen und/oder für effiziente sekundäre Behandlungsmaßnahmen. Über letztere konnten keine verlässlichen Angaben eruiert werden.

6.4 Epidemiologie des Bronchialkarzinoms

Rund 16,6% aller Krebsneuerkrankungen der Männer in Deutschland betreffen die Lunge. Männer sind 3mal häufiger betroffen als Frauen, meistens zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr [36,78]. Das Bronchialkarzinom ist in Deutschland nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste Tumor beim Mann. Man rechnet hier pro 100.000 Menschen mit etwa 50 Neuerkrankungen pro Jahr. Eine Reihe Substanzen begünstigen die Entstehung von Lungenkarzinomen. Die größte Gefahr geht vom Rauchen aus. Ungefähr 90% aller Lungenkrebserkrankten sind oder waren Raucher. In der Bundesrepublik Deutschland gibt es rund 20 Millionen Raucher, sieben Millionen davon rauchen mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Nach einer Studie des Imperial Cancer Research Funds, einer englischen privaten Krebsforschungsorganisation, sind bis zum 75. Lebensjahr rund 16% aller Raucher an Lungenkrebs verstorben. Von den Nichtraucher dagegen sind es nur 0,4%. Damit ist das Risiko für einen Raucher 40mal höher als bei Nichtrauchern. Das Risiko, an Lungenkrebs zu sterben, lässt sich reduzieren, wenn man noch mit 50 Jahren das Rauchen aufgibt. In diesem Fall sterben „nur noch“ sechs Prozent der Betroffenen. Die Einwirkung folgender krebserregender Substanzen führt, oft erst nach Jahrzehnten, zu einer Krebserkrankung: Rauchen, Asbeststaub (z.B. Bremsbeläge, Feuerschutzisolation), Arsenverbindungen, Chrom-VI-Verbindungen (Verunreinigung in Zement, Galvanik, Nickel in Modeschmuck), polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzol im Kraftstoff) sowie radioaktive Stoffe usw. Es gibt jedoch auch genetisch bedingte Risikofaktoren. Es besteht ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko an Lungenkrebs zu erkranken für Personen, deren Eltern an Lungenkrebs erkrankt waren oder sind. Die Diagnose im Frühstadium ist wegen des Mangels an Frühzeichen meist zufällig. Ein Verdacht wird anhand von Röntgenaufnahmen oder einer Computertomographie der Lunge bei entsprechenden klinischen Symptomen gestellt. Er verstärkt sich, wenn der Patient ein starker und langjähriger Raucher ist bzw. war. Nur 20% aller nichtkleinzelligen Lungenkarzinome können operiert werden [35,87]. In diesem Falle ist die Prognose günstiger, insgesamt aber schlecht, denn von den Operierten leben fünf Jahre nach der Operation nur noch 30-50%. Von den nicht operierten Patienten, die bestrahlt wurden, leben fünf Jahre später nur noch 20-30% [42]. Beim Vorhandensein von Metastasen und bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit vier bis zwölf Monate. Bestandteil jedes Therapiekonzeptes mit kurativem Anspruch muss die Operation sein. Die operative Behandlung des Bronchialkarzi-

noms sollte Zentren mit hoher Spezialisierung und hoher Operationsfrequenz vorbehalten bleiben, da nur so niedere Operationsletalitäten und günstige 5-Jahresüberlebenszeiten zu erzielen sind. Die Operabilität muss mittels Stufendiagnostik festgelegt werden [35,36,37]. Basisuntersuchungen sind Anamnese, EKG, Bodyplethysmographie und die DLCO, als weiterführende Untersuchung die Spiroergometrie. Sind die FEV1 und DLCO größer als 80% bzw. die O₂-Aufnahme größer als 75%, ist eine Pneumonektomie möglich. Bei einer Sauerstoffaufnahme von unter 40% besteht Inoperabilität. Bei maximaler Sauerstoffaufnahme zwischen 40% und 75% erfolgt die quantitative Lungenfunktionsmessung mit Bestimmung der postoperativ zu erwartenden Ein-Sekunden-Kapazität. Bei einer FEV1 postoperativ über 1l und VO₂max. >15 ml/kg/Min. kann lobektomiert werden. Der präoperativen Risikominimierung dienen absolute Nikotinkarenz, antiobstruktive Therapie, Atemtherapie, Physiotherapie und, bei eitrigem Sputum, gezielte Antibiose. Die Operation muss nach onkologischen Prinzipien erfolgen. Standardoperationen sind die anatomischen Resektionen (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie). Von erweiterten Resektionen sprechen wir, wenn extrapulmonale Strukturen wie Perikard, Teile des Vorhofes, der Thoraxwand, des Zwerchfells, der großen Gefäße (Vena cava oder auch Aorta), des Oesophagus und der Trachea mit reseziert werden. Bestandteil jeder onkologischen Operation muss die systematische Lymphadenektomie sein. Zu den adjuvanten Therapieformen gehört neben der Zytostase die Radiatio. Die Empfehlung richtet sich nach der postoperativen Tumormetastasenformel [59]. Mediastinal metastasierte Bronchialkarzinome werden in der Regel bestrahlt. Tumoren größeren Durchmessers oder mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen werden nach neuesten Erkenntnissen (IALT-Studie 2004) adjuvant chemotherapiert.

6.4.1 Talkum-Pleurodese beim Bronchialkarzinom

Putnam et al. [65,66] beschreiben eine Überlebenszeit von Bronchialkarzinompatienten nach Pleurodese von 2,07 Monaten, Sahn et al. [71,72] von 5,3 Monaten. Diese ist bei unseren Patienten mit 6,2 Monaten deutlich länger. Eine Begründung kann darin gesehen werden, dass durch die Spezialisierung des FLT auf Lungentumore hier frühzeitig ein entsprechendes Patientengut diagnostiziert und frühzeitig einer Pleurodese zugeführt wird. Möglicherweise ist der Allgemeinzustand der Patienten durch diese frühe Intervention noch besser als der Patienten in den genannten Studien.

Die Patienten mit Pleurodese wegen Ergusses beim Bronchialkarzinom haben nach denen mit Ovarialkarzinom unter den von uns analysierten Gruppen die zweitschlechteste Überlebenserwartung. Schon damit demonstrieren sie einen geringeren Nutzen der Pleurodese für die Überlebensprognose dieser Patientengruppe. Sie demonstrieren aber auch eindringlich, dass die Ergussbildung im Zusammenhang mit dem Primärtumor „Bronchialkarzinom“ bereits ein finales Stadium des Tumorprogresses anzeigt. Das zeigt sich auch daran, dass fast die Hälfte aller Patienten bereits nach 3,5 Monaten verstorben war und dass nur 3 Patienten die Pleurodese um 2 Jahre überlebten.

Es besteht kein Zweifel daran, dass dafür die Tatsache eine Rolle spielt, dass bei 21 von 26 Patienten (80,8%) die Manifestation des Ergusses mit dem Erkennungszeitpunkt des Primärtumors zusammen fiel.

Mit durchschnittlich 29 Tagen stationären Aufenthalts zeigt diese Patientengruppe vergleichsweise ebenfalls einen ungünstigen Verlauf, da hier der durchschnittliche stationäre Aufenthalt, gemessen an der Überlebenszeit, 15,3 % beträgt.

6.5 Epidemiologie des CUP

Wenngleich in den vergangenen 30 Jahren die Diagnostik von Patienten mit onkologischen Erkrankungen außerordentlich erweitert wurde, werden Ärzte in Praxis und Klinik immer wieder mit Patienten konfrontiert, bei denen histologisch gesicherte Metastasen festgestellt werden, ohne dass es gelingt, den Primärtumor zu identifizieren [16,32, 58,90]. Inzwischen ist diese Konstellation als ein eigenes Krankheitsbild (Syndrom) repräsentiert, das durch bestimmte biologische und klinische Merkmale charakterisiert ist und das nicht die Unfähigkeit des Arztes widerspiegelt, den Primärtumor zu entdecken. Im deutschen Sprachraum ist der Begriff „Metastasen bei unbekanntem Primärtumor“ üblich, im anglikanischen wird am häufigsten „cancer of unknown primary“ (CUP) gebraucht.

Das CUP-Syndrom ist für Arzt und Patient gleichermaßen eine Herausforderung: für den Arzt, weil er nicht akzeptieren will, dass der Primärtumor nicht zu finden sein soll, und für den Patienten, weil für ihn eine erfolgreiche Behandlung ohne Kenntnis des Primärtumors unvorstellbar ist. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten bleibt der Primärtumor unerkannt. Im Folgenden werden kurz die biologischen, klinischen und therapeutischen Aspekte des CUP-Syndroms dargestellt, insbesondere jedoch Wege einer rationalen Diagnostik aufgezeigt.

Die Definition des CUP-Syndroms ist uneinheitlich [16,32,58,90]. Allen Definitionen gemeinsam ist der initiale histologische Nachweis einer Metastase, die zufällig oder aufgrund einer Symptomatik entdeckt wurde, wo jedoch die Anamnese keinen Hinweis auf eine Tumorerkrankung bietet oder durch die „üblichen“ klinischen Untersuchungen ein Primärtumor nicht identifiziert werden kann. Problematisch ist, was unter „üblichen“ klinischen Untersuchungen zu verstehen ist, und dieses Problem ist die Ursache einer beträchtlichen diagnostischen Unsicherheit, die demzufolge zwischen minimalem und maximalem Aufwand schwankt.

Analysen repräsentativer internationaler Krebsregister besagen, dass 2 bis 4 Prozent der Patienten mit soliden Tumoren ein CUP-Syndrom aufweisen, Männer etwas häufiger als Frauen. Die Histologie hat bei der Betreuung von Patienten mit CUP-Syndrom einen überragenden Stellenwert. Um diesem zu entsprechen, muss der Pathologe eine repräsentative Gewebeprobe sowie detaillierte klinische Informationen erhalten. Die Notwendigkeit der Kommunikation zwischen Kliniker und Pathologen mit besonderer Berücksichtigung der Anamnese (frühere Tumorerkrankung, vorausgegangene operative Entfernung einer „gutartigen“ Läsion), der klinischen Befunde (Lokalisation des Tumors, singuläre oder multiple Absiedlungen) und auffälliger Laborbefunde kann nicht genug betont werden. Der Kliniker erwartet vom Pathologen vornehmlich Informationen zum Sitz des Primärtumors. Im Zusammenspiel mit dem Kliniker kann der Pathologe entscheidende Hilfestellung leisten. Definitionsgemäß führen die immunhistochemischen Untersuchungen bei Patienten mit CUP-Syndrom nicht zur Identifizierung des Primärtumors. Sie sind aber bei undifferenzierten Malignomen und undifferenzierten Karzinomen wichtig zur Charakterisierung der Neoplasie und damit zur Festlegung der therapeutischen Strategie sowie zur Abschätzung der Prognose.

Histologisch überwiegt das Adenokarzinom mit 60 Prozent. Die pathogenetischen Grundlagen, die bewirken, dass der Primärtumor bei Patienten mit CUP-Syndrom zu Lebzeiten nicht und sogar nach Autopsie nur bei etwa 5 Prozent der Fälle entdeckt wird, liegen noch im Dunkeln. Die Existenz eines Primärtumors muss unterstellt werden. Nur so ist zu erklären, dass bei 70 bis 80 Prozent der Patienten eine polytope, histologisch identische Metastasierung nachweisbar ist. Entweder ist der Primärtumor so klein, dass er unerkant bleibt, oder er hat sich spontan zurückgebildet. Bevor ein CUP-Syndrom diagnostiziert werden kann, muss bei einem Patienten, bei dem vermutet wird, dass der Tumor einer Metastase entspricht, ein Primärtumor ausgeschlossen werden. Anamnese und körperliche Untersuchung sind die Grundpfeiler der Diagnostik. Sie werden ergänzt

durch eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane, eine Computertomographie des Abdomens mit kleinem Becken und durch Routine-Laboruntersuchungen. Alle anderen Diagnoseverfahren hängen vom Histologiebefund und der Lokalisation der Metastasen ab. Exzision und histologische Untersuchung sollten also frühzeitig im diagnostischen Prozess erfolgen. Wenn bei Berücksichtigung der Histologie, der Lokalisation der Metastase und der tumortypischen Metastasenwege (deren Kenntnis erforderlich ist) der Primärtumor nicht nachzuweisen ist, sollte die Diagnostik beendet werden. Die Aufforderung zu einer begrenzten, zielgerichteten, vernünftigen Diagnostik bei dem CUP-Syndrom ist alt. Tatsache ist, dass eine ausufernde Diagnostik bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht zum Ziel führt und – wesentlicher – dass sich keine therapeutischen und prognostischen Konsequenzen ergeben. Relevant ist die Diagnostik bezüglich der Frage, ob die Metastasierung uni- oder multilokulär ist. Hingegen ist es therapeutisch und prognostisch irrelevant, zu untersuchen, ob der Patient neben multiplen Lebermetastasen auch noch Lungen-, Skelett-, oder Hirnmetastasen aufweist.

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist sinnvoll, sie kann auf den Primärtumor hinweisen. Darüber hinaus ist der Wert von PET beschränkt auf die Klärung, ob die Metastasierung lokal begrenzt oder disseminiert ist, sofern einfachere Verfahren (Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane, Sonographie des Abdomens) hierzu nicht bereits Informationen geliefert haben.

Das Postulat, dass sich der Diagnoseaufwand den Möglichkeiten der Therapie unter zu ordnen hat, ist bei Patienten mit CUP-Syndrom besonders wichtig. Die Mehrzahl der Patienten hat eine Lebenserwartung von sechs bis zehn Monaten. Häufig ist der Krankheitsverlauf so rapide, dass durch eine ausufernde, zeitraubende Diagnostik der Allgemeinzustand des Patienten therapeutische Maßnahmen nicht mehr zulässt. Die wenigen Patienten mit CUP-Syndrom und solitärer Metastase sollten einer lokalen Therapie (Operation und/oder Radiatio) zugeführt werden. Bei 80 Prozent der Patienten wird eine disseminierte Erkrankung festgestellt; Lymphknoten, Leber, Skelett und Lunge sind die am häufigsten involvierten Organe; mehr als 70 Prozent dieser Patienten haben ein Adenokarzinom. Gegenwärtig kann für diese Patientengruppe nur festgestellt werden, dass eine Chemotherapie vertretbar ist, dass aber keine Standardtherapie benannt werden kann. Unstrittig ist hingegen, dass bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (Karnovsky-Index unter 70 Prozent) die Indikation zur Chemotherapie mit größter Zurückhaltung zu stellen ist.

6.5.1 Talkum-Pleurodese bei Patienten mit CUP

Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Talkumpleurodese beträgt 10,7 Monate. Es liegt in der Natur der Sache, dass eine Beziehung zwischen der Überlebenszeit nach Pleurodese und der Art des Primärtumors nicht hergestellt werden kann. In dieser Unbekannten dürfte auch die Ursache dafür zu suchen sein, dass nahezu nur die Hälfte der Patienten mit CUP-Syndrom von der Pleurodese hinsichtlich des Symptoms Luftnot profitieren konnte.

Vergleiche in der Literatur finden sich zu dieser Tumorart nicht.

6.6 Epidemiologie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom stellt die häufigste Todesursache durch ein Malignom bei der Frau dar [78]. Neuere Untersuchungen beweisen eine konstante Zunahme dieses Karzinoms in den letzten Jahrzehnten. In manchen Ländern stellt das Ovarialkarzinom bereits nach dem Mammakarzinom das zweithäufigste Karzinom des weiblichen Genitales dar. Knapp 20% aller Ovarialtumore sind primär maligne. Mit 70 bis 90% sind die epithelialen Ovarialkarzinome die statistisch bedeutsamste Gruppe unter den Malignomen des Ovars. Der Altersgipfel liegt bei 60 Jahren. Multiple Graviddität, orale Kontrazeptiva, späte Menarche und frühe Menopause bieten daher einen gewissen Schutz vor der Entstehung des Ovarialkarzioms. Vermehrt gefährdet durch familiäre Belastung sind vor allem Töchter und Schwestern von Frauen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt waren [24,41,85]. Der Anstieg der Inzidenzrate von Ovarialkarzinomen bei im Ausland lebenden Japanerinnen und Chinesinnen, muss an umwelt- und ernährungsbedingte Risikofaktoren denken lassen. Verschiedene Untersuchungen weisen auf eine Korrelation zu höherem Fleisch- und Fettkonsum hin. Auch chemische Karzinogene, wie Spermizide, kosmetischer Talg oder andere in die Vagina eingebrachten Chemikalien werden immer wieder als Risikofaktoren beschrieben. Eine positive Korrelation zum Korpus- und Mammakarzinom wird beschrieben, ebenso wie Kolon- und Rektumkarzinome häufiger mit Ovarialkarzinomen vergesellschaftet zu sein scheinen.

Von keinem anderen Organ nimmt eine derartige Vielfalt histogenetisch verschiedener Tumoren seinen Ausgang wie vom Ovar. Vom Coelomepithel (Mesothel), das das Ovar überkleidet und vom darunter liegenden Stroma nehmen die epithelial-stromalen Tumoren ihren Ausgang, die Abkömmlinge des Müller'schen Ganges nachbilden. So imitieren

die serösen Tumoren das Tubenepithel, die muzinösen Tumoren das endozervikale Epithel und die endometrioiden Tumoren das Epithel des Endometriums.

Aus Abkömmlingen der embryonalen Keimstränge und dem aus ihnen entstandenen spezifischen Stroma des Ovars entwickeln sich die Keimstrang-Keimdrüsenstroma-Tumoren. Die Zellen der Keimstränge können sich im Frühstadium der Gonadenentwicklung entweder in eine männliche Linie (Sertoli-Zellen, Leydigzellen) oder eine weibliche Linie (Granulosazellen, Thekazellen) differenzieren. Bei tumoröser Entartung dieser verschiedenen Zelltypen kommt es zur Entwicklung der unterschiedlichen, häufig endokrin aktiven Tumoren dieser Gruppe. Aus den Keimzellanlagen selbst bilden sich die Keimzelltumoren. Es gibt auch seltene Kombinationen von Keimzell-, Keimstrang- und Keimdrüsenstroma-Tumoren. Auf genauere histologische Beschreibungen soll hier verzichtet werden.

Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen im Stadium I ca. 70%, im Stadium II 35%, im Stadium III 15%, im Stadium IV weniger als 5%.

Die Ausbreitung von Ovarialmalignomen erfolgt in erster Linie intraabdominell und lymphogen in die regionären Lymphknoten. Es können neben Darmschlingen auch das Zwerchfell, die Milz, die Leber und die parakolischen Räume befallen sein.

Die lymphogene Metastasierung betrifft die paraaortalen Lymphknoten etwas häufiger als die pelvinen. Daneben können bei Darmbefall auch die regionären Lymphknoten des Darmes metastatisch befallen sein. Fernmetastasen (Stadium IV) finden sich hauptsächlich in den Lungen, pleural, in der Leber, seltener im Knochen und Gehirn. Die Operation im Frühstadium ist der wichtigste Schritt im Therapiekonzept beim Ovarialkarzinom. Ihr kommt die therapeutische Bedeutung der Tumorentfernung, wie auch eine entscheidende Rolle für die Feststellung der prognostischen Faktoren sowie der post-operativ notwendigen Therapieschritte zu (Staging). Da bis zu 30 % der vermeintlichen Stadien I (Tumor auf Ovarien beschränkt), in Wirklichkeit subklinische Stadien II und III darstellen, ist das Staging von außerordentlicher Bedeutung. Selbstverständlich ist die totale Entfernung des Tumors eine Vorbedingung. Danach erfolgen die Hysterektomie und die Exstirpation der Adnexe der kontralateralen Seite. Der Aszites soll mengenmäßig bestimmt und der zytologischen Beurteilung zugeführt werden. Ist kein Aszites vorhanden, so wird eine Peritonealspülung, getrennt nach Ober- und Unterbauch, empfohlen, um auf diese Weise abgeschilferte, maligne Zellen zu entdecken. Daran

schließt sich die Inspektion des gesamten Bauchraumes an, die in der Regel eine Erweiterung der medianen Unterbauchlaparotomie unter Umschneidung des Nabels nach kranial notwendig macht. Aus dem Peritoneum sollen alle suspekten Areale, Adhäsionen und auch kleinste Knötchen entfernt und histologisch untersucht werden. Komplettiert wird die exakte Stagingoperation durch eine komplette Omentektomie, welche über das Colon transversum hinweg bis zur Krümmung des Magens erfolgen soll. In Sonderfällen ist eine fertilitätserhaltende Operation erlaubt. Es wird sich dabei im Idealfall um junge Frauen mit Kinderwunsch, einseitigem Ovarialtumor des Stadiums Ia ohne Adhäsionen und Kapselruptur bzw. um sogenannte Borderline-Tumoren oder Dysgerminome handeln. Eine negative Stagingoperation und eine Beurteilung des kontra-lateralen Ovars ist selbstverständlich Vorbedingung für eingeschränkte Radikalität.

Die klassische Second-look-Operation ist dann indiziert, wenn daraus Informationen gezogen werden, die für die Prognoseerstellung und weitere Therapieplanung Voraussetzung sind. Der Second-look stellt keinen Routineeingriff dar, jedoch ist er die zurzeit verlässlichste Methode, die Ausdehnung des Tumorbefalles nach vorausgegangener Therapie zu erfassen. Für die Beurteilung der Therapieergebnisse in prospektiv randomisierten Studien wird er daher weiterhin unerlässlich bleiben. Mit zunehmender Erfahrung wird die Operation durch die Second-look-Laparoskopie ersetzt werden können [24,41,85].

6.6.1 Talkum-Pleurodese beim metastasierenden Ovarialkarzinom

Zum Pleuraerguss beim Ovarialkarzinom gibt es ebenfalls in der Literatur keine detaillierten Hinweise. Somit muss die Zeitangabe von 2,2 Monaten durchschnittlicher Überlebenszeit vergleichslos abgebildet werden. Es ist die kürzeste postoperative Überlebenszeit unter allen aufgeführten Tumorgruppen. Hier beträgt der Anteil der Dauer des stationären Aufenthaltes an der postoperativen Überlebenszeit 29 %. Damit beweist sich der geringste Nutzen der Pleurodese für diese Patientengruppe. In dieser Gruppe finden wir mit 55 Jahren auch das geringste Durchschnittsalter aller von uns analysierten Patientengruppen, womit sich zugleich die Aggressivität des Tumortyps demonstriert.

6.7 Epidemiologie des MPM

Das maligne Pleuramesotheliom (MPM) ist ein bösartiger Pleuratumor, der sich bei Asbestexponierten 1000-mal häufiger als in der Allgemeinbevölkerung findet, so dass man von einem „Signaltumor bei Asbestexposition“ spricht [84]. Die histologische Diagnose des MPM ist trotz differenzierter histochemischer Verfahren nicht einfach, und die Abgrenzung gegenüber dem metastasierenden Adenokarzinom gelingt in bis zu 15 Prozent der Fälle nicht. Nach heutigem Verständnis stellt die Diagnose Pleuramesotheliom eine Synopsis aus Klinik – hier insbesondere bildgebender und endoskopischer Verfahren – und pathologisch-anatomischen Befunden dar. Schleichender Beginn und späte Diagnose im Stadium der Inoperabilität und die relative Resistenz gegenüber Strahlen und Zytostatika machen das MPM zu einem besonders schwierig zu behandelnden Tumor mit ungünstiger Prognose. Der Hilflosigkeit in der Behandlung dieser Tumoren steht eine rasante Zunahme der Fallzahl in den nächsten Jahrzehnten gegenüber. Bei gut 70 Prozent aller Mesotheliomerkrankten – und zwar bei Männern häufiger als bei Frauen – findet sich anamnestisch ein beruflicher Asbestkontakt [84]. Man wird jedoch bei Einbeziehung von Gefährdungen in der Umwelt und durch Haushaltskontakte nicht fehl gehen in der Annahme, dass nahezu 100 Prozent aller Mesotheliome durch Asbest und andere biobeständige Fasern kritischer Abmessungen verursacht sind. So zeigen Faseranalysen im menschlichen Lungengewebe, dass praktisch bei allen Verstorbenen, auch solchen ohne anamnestische Hinweise auf eine Asbestgefährdung, Asbestfasern und in geringerer Menge auch andere Mineralfasern nachzuweisen sind [38]. Überraschend können dabei hohe Asbestfaserkonzentrationen immer wieder bei MPM-Patienten ohne klare anamnestische Hinweise auf eine Gefährdung durch Asbest festgestellt werden. Außer für das Mesotheliom ist auch für den Lungen- und Kehlkopfkrebs Asbest als Ursache erwiesen.

Für das MPM liegt die Latenzzeit zwischen dem Beginn der Exposition gegenüber Asbest- und der Tumormanifestation im Mittel bei 35 Jahren, mit einer Schwankungsbreite von 10 bis 60 Jahren [78]. Die Dauer der Asbestgefährdung beträgt im Mittel 15 Jahre, im Extremfall auch nur wenige Wochen. Das Manifestationsalter des malignen Pleuramesothelioms liegt in Deutschland bei 65 ± 10 Jahren. Derzeit werden in der Bundesrepublik Deutschland jährlich ca. 600 Fälle mit MPM von den Berufsgenossenschaften anerkannt, insgesamt muss mit etwa 1000 Fällen jährlich gerechnet werden. Aufgrund der langen Latenzzeit und des Anstiegs des Asbestverbrauchs in Deutschland

bis Mitte der siebziger Jahre ist in den nächsten Jahren mit einer steigenden Inzidenz und Mortalität des Pleuramesothelioms zu rechnen.

Die Diagnose des MPM bleibt eine Herausforderung für den Kliniker und den Pathologen. Nur in enger Zusammenarbeit zwischen beiden ist die manchmal schwierige Diagnose als Synopsis klinischer, röntgenologischer, endoskopischer und histologischer Befunde zu stellen.

Der Berufsanamnese bei klinischem Verdacht kommt besondere Bedeutung zu. Bei der langen Latenz zwischen Exposition und Tumormanifestation muss der Arzt manchmal detektivische Fähigkeiten entwickeln. Die Fülle asbesthaltiger Produkte der Industrie ist kaum zu überblicken, Kennzeichnungspflicht besteht erst seit Ende der 70er Jahre. Mit Abstand der wichtigste Bereich der Arbeitsgefährdung ist im Umgang mit Asbestzement und „schwach gebundenen Asbestfasern“, wie sie zur Isolierung von Lüftungsrohren und Stahlkonstruktionen bis zur Mitte der 70er Jahre noch verbindlich vorgeschrieben waren, zu suchen. Vernachlässigt wurden in der Vergangenheit auch das Problem der Asbestbelastung bei Arbeiten in der Umgebung von asbest-emittierenden Arbeitsplätzen und die indirekte Asbestbelastung durch asbeststaubverunreinigte Kleidungsstücke, welche von den Ehefrauen von Asbestarbeitern gereinigt wurden. Dagegen wurden die Gefahren einer nicht berufsbedingten Gefährdung der Allgemeinbevölkerung durch Asbest in der Vergangenheit überschätzt. Die klinische Symptomatik ist uncharakteristisch und trägt nur wenig zur Diagnosestellung bei. In frühen Stadien der Erkrankung sind typische Tumorsymptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust mit 15% selten. Zu den am häufigsten angegebenen Symptomen gehören die Dyspnoe mit kaum merklichem Beginn in drei Viertel der Fälle und der zunehmende schlecht lokalisierbare Thoraxschmerz. Er verschwindet im Gegensatz zur benignen Asbestpleuritis nicht bei Auftreten von Pleuraerguss. In gut einem Drittel der Fälle wird trockener Reizhusten angegeben. In der klinischen Laborroutine gibt es keine auf das MPM hinweisende Parameter. Häufig finden sich nur wenig ausgeprägte Entzündungszeichen mit erhöhten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie Anstieg der Laktatdehydrogenase und alkalischen Phosphatase. Auch die derzeit gängigen Tumormarker aus dem Serum erlauben keine Diagnose: karzinoembryonales Antigen (CEA) wird nahezu regelmäßig in niedriger Konzentration gefunden, während TPS (Tissue Polypeptide Specific Antigen) und CYFRA 21-1 (Cytokeratin-Fragment 21-1) in erhöhter Konzentration gefunden werden können. Ein Pleuraerguss ist bei 80 Prozent der Patienten bei der Erstvorstellung vorhanden. Die Sonographie erlaubt neben der Darstellung von Pleuraer-

güssen die Beurteilung des Tumorausmaßes und die Invasion benachbarter Strukturen (Zwerchfell, Abdomen). In der Mehrzahl der Fälle findet sich im Röntgenbild des Thorax als Ausgangsbefund ein einseitiger Pleuraerguss meist ohne Mediastinal-Verlagerung. In zwei Drittel der Fälle ist der Erguss rechtsseitig lokalisiert. Ebenso können mittels der konventionellen Aufnahme eine diffuse oder noduläre Pleuraverdickung sowie eine Schrumpfung des Hemithorax aufgedeckt werden. Die Computertomographie hat in der Diagnose und Stadieneinteilung des MPM einen zentralen Stellenwert. Insbesondere eine Infiltration der Brustwand, die Beteiligung der Lunge sowie ein Befall des Perikards, der mediastinalen Lymphknoten und der kontralateralen Lunge lassen sich mit dieser Methode beurteilen. Darüber hinaus können Pleuraplaques oft besser als mit der konventionellen Röntgenaufnahme nachgewiesen werden. Die Magnetresonanztomographie und die Positronen-Emissions-Tomographie können bei besonderen Fragestellungen wie zum Beispiel der Beurteilung der Infiltration brustwandnaher Strukturen und eines Tumorrezidivs als ergänzende Maßnahmen in Betracht kommen. Der durch Punktion gewonnene Pleuraerguss ist in jeweils der Hälfte der Fälle serös oder hämorrhagisch. Die Analyse der Exsudate ergibt bei zunehmender Tumorlast verminderte pH- und Glucosewerte sowie erhöhte Hyaluronsäurewerte. Die blinde Pleurabiopsie hat eine Sensitivität von < 50 Prozent, da das MPM häufig in den distalen Teilen der parietalen/diaphragmalen Pleura auftritt, die für eine blinde Biopsie schlecht erreichbar sind. Bei der Thorakoskopie liegt die diagnostische Ausbeute zwischen 90 und 95 %. Während der Thorakoskopie ist eine komplette Betrachtung des betroffenen Hemithorax und somit die direkte Beurteilung des Tumorausmaßes möglich. Die Biopsie-Entnahme makroskopisch suspekter Areale erfolgt unter direkter Sicht. Zur Beurteilung der Tumordinfiltration in umgebende anatomische Strukturen und der damit exakten prätherapeutischen Stadieneinteilung ist auch im Hinblick auf eine radikale Operation die gezielte Entnahme von Biopsien nötig. Für die Thorakoskopie als diagnostische Maßnahme spricht neben der guten Verträglichkeit und günstigen Kosten-Nutzen-Relation die hohe Sensitivität von 90 Prozent. Die Bronchoskopie wird zum Ausschluss eines Bronchialkarzinoms mit Pleuritis carcinomatosa durchgeführt, gelegentlich auch mit bronchoalveoläre Lavage zum Nachweis der Asbestbelastung (Asbestkörperchen), trägt aber zur Diagnostik des malignen Pleuramesothelioms nicht bei. Im Rahmen der Stadieneinteilung, vor allem vor geplanten operativen Eingriffen, ist die Mediastinoskopie empfehlenswert, in bis zu 50 Prozent lassen sich dabei, trotz unauffälligem CT tumorbefallene Lymphknoten ipsilateral (N2) finden.

Makroskopisch umschreibt der Tumor die Lunge als breite, schwartige, fischfleischartige Verdickung und geht mit einem hämorrhagischen fibrosierenden Exsudat einher.

Das maligne Pleuramesotheliom hat trotz des sicher malignen Verhaltens mit lokaler Invasion, Destruktion, Bildung von Lymphknoten- (50%) und Fernmetastasen (33-49 %) einen vergleichsweise langsamen Spontanverlauf. Es werden mediane Überlebenszeiten ohne Therapie von 4 bis 18 Monaten, ja sogar von vielen Jahren angegeben.

Vergesellschaftet mit eher bescheidenen Ergebnissen der Resektionstherapie war eine hohe Morbidität und Mortalität: Bei dem Versuch der kompletten Tumorexstirpation durch extrapleurale Pleuropneumonektomie verstarben zwischen 5,5 und 31% in den 70er und 80er Jahren. Seit Beginn der 90er Jahre bekommt jedoch die Therapie des malignen Pleuramesothelioms neue Impulse durch multimodale Therapiekonzepte und sorgfältigere Selektion der Patienten. Die transkutane Radiatio hat keinen lebensverlängernden Effekt, wenn auch eine Tumorreduktion beschrieben wird. Da die Lunge im Bestrahlungsfeld liegt und radiosensible Organe wie das Knochenmark, der Ösophagus und das Herz direkt benachbart sind und zudem für adäquate Effekte eine Dosis von über 50 Gy erforderlich ist, werden häufig Strahlenpneumonitis, Lungenfibrose, Ösophagitis und Perikarderguss beobachtet. Die Überlebenszeiten werden mit einem Median zwischen 6 und 13 Monaten angegeben. Bei multimodalen Konzepten hat die Strahlentherapie einen festen Stellenwert. Ihr wird die entscheidende Rolle in der lokalen Kontrolle nach resezierenden Verfahren zugeschrieben. Nach unveröffentlichten Daten soll eine Reduktion von Lokalrezidiven nach extrapleuraler Pleuropneumonektomie von 10 auf 3,3% durch die adjuvante Radiatio von 54 Gy erzielt werden können. Als Standard muss die prophylaktische lokale Radiatio nach diagnostischen und therapeutischen Eingriffen wie Punktionen oder Thorakoskopien angesehen werden (6). Alle Untersuchungen bezüglich der Monochemotherapie sind enttäuschend. Auch Polychemotherapien führen kaum zu besseren Ansprechraten.

Die Indikationsstellung zur Pleurektomie erfolgt bei therapierefraktärem Erguss und bei beabsichtigter Tumorreduktion als Vorbereitung zur Durchführung anderer Therapieoptionen. Liegt ein niedriges Tumorstadium vor (begrenzter Pleurabefall), stellt sich die Indikation zur extrapleuralen Pleuropneumonektomie mit Resektion des Zwerchfells und des Perikards und plastischem Ersatz dieser Strukturen. Durch Standardisierung dieses Eingriffs und ein verbessertes perioperatives Management konnte die Letalität in spezialisierten Zentren auf 6% und die Morbidität auf 25% gesenkt werden. Bei der Kombination der Pleuropneumonektomie mit postoperativer Radiatio und Chemotherapie

konnte erstmals bei einem auf die Prognosefaktoren hin selektionierten Patientenkollektiv ein deutlicher Überlebensvorteil gesichert werden. Bei dieser Gruppe wurden ein medianes Überleben von 51 Monaten und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 46% beschrieben. Auch wenn nur ein „Selektionsvorteil“ vorlag, profitierten die Patienten nachweislich mit verlängerten medianen Überlebensraten zwischen 21 und 26 Monaten und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 17 bis 25%.

Im Frühstadium der Erkrankung ist in kurativer Intention die extrapleurale Pleuropneumonektomie mit adjuvanter Radiatio anzustreben. Sollte sich intraoperativ der Tumor als nicht resektabel erweisen, kann die parietale Pleurektomie zur Vermeidung rezidivierender Pleuraergüsse palliativ vorgenommen werden. Bei rezidivierenden Ergüssen sollten nur eine thorakoskopische Talkum-Pleurodese und die Radiatio der Zugangsbe-
reiche erfolgen. Bei allen anderen Konstellationen ist ein individuelles palliatives Vorgehen und bei innovativen Verfahren die Anbindung an Studien zu empfehlen [11,13,14,60,84].

6.7.1 Talkum-Pleurodese beim MPM

Zum Überleben dieser Patienten nach Talkum-Pleurodese gibt es überraschend viel Literatur. Vermutlich hängt dies mit besser erfassten Daten aufgrund der Berufserkrankungsauswertung zusammen. Begründungen dazu finden sich nicht. Canto et al. [11] beschreiben eine Überlebenszeit von 9,4 Monaten. Genc et al. [23] berichten über 10,1 Monate und beschreiben einen Überlebensvorteil gegenüber der Gesamtgruppe (hier 7,7 Monate). Andere Autoren [13,14,53] beobachteten durchschnittliche Überlebenszeiten zwischen 6 und 7 Monaten. Bei uns überlebten die Patienten den Eingriff im Durchschnitt 10,9 Monate. Dabei ist zu erwähnen, dass hier die Patienten mit MPM bezüglich der Besserung der Dyspnoe am meisten profitierten. Das ist vermutlich damit zu begründen, dass ein Absterben der Mesotheliomzellen durch die lokale Wirkung des Talkums zustande kommt. Demgegenüber konnte in in-vitro-Untersuchungen nachgewiesen werden, dass Talkum zwar zu einer Apoptose der Mesotheliomzellen, jedoch nicht zum Absterben von normalen pleuralen mesothelialen Zellen führt [60].

Im Vergleich zu den anderen analysierten Tumorentitäten konnten wir eindrucksvoll feststellen, dass es in dieser Gruppe keine frühpostoperativen Sterbefälle gab. Alle Patienten überlebten mindestens 4 Monate – 50% lebten sogar länger als 1 Jahr. Wir haben es also hier mit einem Tumortyp zu tun, der für sich schon einen langen Spontanverlauf ausweist, so dass sich hier eine Talkum-Pleurodese zur Ergussbehandlung als

besonders wirksam zur Steigerung der Lebensqualität anbietet. Dies umso mehr, als es für diesen Tumor in jedem Stadium zurzeit keine therapeutische Alternative gibt und die Talkum-Pleurodese eine den meisten Patienten zumutbare Maßnahme ist.

6.8 Alternative Behandlung von malignen Pleuraergüssen

Kann einem Kranken mit malignem Pleurarerguss wegen seines reduzierten Allgemeinzustands oder dem zu erwartenden geringen Nutzen für ein dauerhaftes Sistieren des Ergusses eine Talkum-Pleurodese nicht mehr zugemutet werden, so ist die Pleuradrainage mit einem Dauerkatheter eine legitime Alternative, seiner Dyspnoe zu begegnen. Es gibt mehrere amerikanische Publikationen zu diesem Thema [63,64,65, 66,67,83], die jedoch nur kleine Patientenzahlen beschreiben. Erstmals wurde 1986 eine Dauerdrainage-Einlage bei einem Patienten mit einer Entlastungsfrequenz von 2x/ Woche beschrieben [83]. 1987 beschrieben Hewitt und Jannssen [nach 83] Kathetereinlagen mit Anschluss an Urinkathether-Beutel. Alle Patienten berichteten über den positiven Effekt auf die Dyspnoe.

Putnam et al. [66] verglichen 1999 in einer großen Studie 144 Patienten, die entweder eine Doxycyclin-Pleurodese (n=45) oder einen Dauerkatheter (n=99) erhalten hatten. Verwendet wurde ein PleurX-Katheter der Firma Denver Biomedical. Der Katheter ist ein weicher Silikonschlauch, 66 cm lang, die proximalen 24 cm sind gelocht, über ein zwischengeschaltetes Ventil wird der Erguss in eine Vakuumflasche abgeleitet.

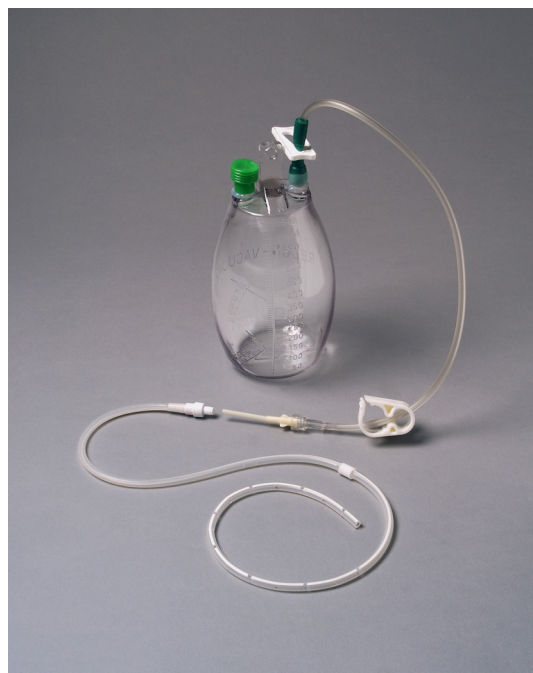


Abb. 28: Vorrichtung zur Pleura-Dauerdrainage der Fa. Denver-Biomedical

Eine getunnelte Anlage induziert eine Fibrosierung des Tunnels, ein Cuff reduziert die Dislokationsgefahr und verringert den Eintritt einer Infektion. Am Ende befindet sich ein Ventil, das immer verschlossen ist, wenn kein Anschlussdilator ihn eröffnet. Das verhindert ein unbemerktes Austreten von Erguss oder ein Eintreten von Luft. Die Drainage wird in Lokalanästhesie in Tunneltechnik in der vorderen Axillarlinie eingelegt. Die erste Entlastung wurde radiologisch dokumentiert. Die Patienten bewerteten die subjektive Dyspnoe in Skalen von 0-10 (sog. modifizierte Borg Skala) sowie der Dyspnoekomponente des Guyatt Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ).

Die Doxycyclin-Pleurodese-Gruppe erhielt eine Thoraxdrainage, 500mg Doxycyclin in 50 ml Kochsalz wurden instilliert, es wurde 4 Stunden abgeklemmt, dann erfolgte über 4 Tage ein Sog angelegt. Die Follow-up-Untersuchungen erfolgten nach 4, 8 und 12 Wochen. Die Hospitalisierung betrug in der Kathetergruppe einen Tag, in der Pleurodese-Gruppe 6,5 Tage. Bei 46% der Kathetherpatienten trat binnen eines Monats eine Spontanpleurodese ein. Als Misserfolge wurde die Kathethertherapie eingeschätzt (13%), wenn nach einem als kontrolliert erscheinenden Erguss eine deutliche Zunahme der Ergussmengen auftrat. In der Pleurodese-Gruppe trat in 21% ein Rezidiverguss auf. Die Auswertungen der Dyspnoe-Beurteilungen sowie der Fragebögen ergab für beide Gruppen identische Ergebnisse. Die medianen Überlebenszeiten waren mit 90 Tagen in der Pleurodese-Gruppe und 87 Tagen in der Kathetergruppe fast identisch.

Die Spätkomplikationen nach PleurX-Anlage waren selten und leicht zu behandeln: Lokale Infektion in 6 Fällen (völlige Heilung nach antibiotischer Behandlung), Tumorabsiedlung im Kathetherkanal in 3 Fällen ohne Konsequenz, Katheterverschlebung in 2 Fällen und Pleuraempyem mit stationärer Behandlung in einem Fall. Insgesamt wurde die Therapie mit einem Dauerkatheter als effektiv beurteilt. Der Vorteil liegt eindeutig in der Senkung der Hospitalisierungsdauer. Bei der deutlich geringen Lebenserwartung sollte die Hospitalisierung so kurz wie möglich gehalten werden. Die Handhabung ist einfach und kann vom Patienten selbst oder durch ein Familienmitglied ausgeführt werden. Wenn eine Spontanpleurodese nicht eintritt, kann einmal täglich abgeleitet werden. Die Vakuumflasche fasst 600 ml. Mehr als 1000 ml sollten täglich nicht entfernt werden.

Im Jahr 2000 wurde durch denselben Autor eine Gruppe von 100 Patienten untersucht, welche ambulant (n=60) und stationär (n=40) den PleurX-Katheter erhalten hatten, im

Vergleich zu 68 Patienten, die stationär eine Pleurodese mit Talkum oder Doxycyclin erhalten hatten [65]. Die 168 Patienten hatte in absteigender Häufigkeit folgende Tumorarten: Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Lymphome, Ovarialkarzinom, Mesotheliom, CUP, Magenkarzinom, Gehirntumoren, Ösophaguskarzinom, Nierenzellkarzinom, Sarkome sowie Einzelfälle seltener Tumorarten. Diese Häufigkeiten decken sich mit den Häufigkeiten in unserer Klinik mit der Ausnahme, dass wir keine Lymphom-Patienten zu behandeln hatten. Die mediane Überlebenszeit war hier $3,48 \pm 0,81$ Monate. Die Unterscheidung der durchschnittlichen Überlebenszeit nach Tumorart ergab folgende Zeiten: Bronchialkarzinom 2,07 Monate, Mammakarzinom 4,5 Monate und für andere Karzinomarten zusammengefasst 4,14 Monate. Lymphom-Patienten hatten eine signifikant verlängerte Überlebenszeit. Auffallend war die deutlich verlängerte Überlebenszeit der Patienten, die ambulant den PleurX erhalten hatten (5,85 Monate), gegenüber 2,66 Monaten der stationären PleurX Patienten und 2,24 Monaten bei stationären Pleurodese-Patienten.

Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass eine Pleurodese, mit welcher Methode sie auch vorgenommen wird, immer eine größere Belastung für schwerkranke Menschen bedeutet als es die Ableitung des Ergusses mittels Dauerdrainage ist.

Pollak [67] bestätigt in seiner Arbeit den Überlebensvorteil von Lymphom- und Mammakarzinom-Patienten bei einem mittleren Überleben von 3 Monaten.

Belani et al. [6] haben 1998 die Kosten einer Talkum-Pleurodese untersucht und kamen auf ca. 21000\$. Eine Einschwemm-Pleurodese kostete ca. 8000\$. Die Kosten setzen sich zusammen aus OP-Kosten, Anästhesiekosten inklusive Anästhesist und Thoraxchirurgen sowie die Kosten des weiteren stationären Aufenthaltes. Im DRG-Zeitalter führt der OPS-Kode 5-345.5 (Talkum-Pleurodese, thorakoskopisch) zu einer DRG E02 (andere OP-Prozedur an den Atmungsorganen). Durchschnittlich erhält ein Patient mit dieser DRG 1,717 Casemixpunkte an Bewertungsrelation (BWR E02A+BWR E02B/2). Das bedeutet bei einem Basisfallwert von 3000 Euro (z.B. in Berlin) einen Erlös von 5150 Euro. Die obere Grenzverweildauer beträgt hier 32 Tage. PleurX bestätigt die Kosten des Silikonschlauches um 80 Euro (bei stationärer Anlage von der Klinik zu übernehmen), des gesamten Drainagesystems um 350 Euro (Heilmittelverordnung), die gesamten Kosten eines mehrmonatigen Drainagesets um 1500 Euro. Im Hinblick auf diese Alternativen und die begrenzte Lebenszeit der meisten Probanden für eine

Pleurodese, sollte der Eingriff zukünftig kritischer indiziert werden. Die Erfahrungen mit getunnelten Drainagen sind in Deutschland nicht publiziert, die amerikanischen Arbeiten klingen jedoch sehr vielversprechend. Die Anlage ist für jeden Thoraxchirurgen unproblematisch. Ein Vorteil ergibt sich insbesondere bei Patienten mit einer gefesselten Lunge sowie bei Patienten mit einer äußerst geringen Lebenserwartung.

6.9 Prognostische Aussagekraft von Laborparametern

Es war schon darauf hingewiesen worden, dass in den Tierversuchen, die Anfang der 80er-Jahre im FLT mit den damals bekannten Mitteln zur Pleurodese vorgenommen worden waren, die Abhängigkeit der Wirkung vom pH-Wert festgestellt wurde.

Tab. 10: Beziehung zwischen pH-Wert des Ergusses und der Überlebenszeit von Patienten mit verschiedenen metastasierenden Primärtumoren (nach [73])

Tumorart	Überleben in Monaten insgesamt	Niedrig-pH-Gruppe	Normal-pH-Gruppe
Mamakarzinom	14	3,5	16,6
Lymphom	7	1,7	8,8
Andere z.B. Sarkom	6,3	1,8	17,5
Bronchialkarzinom	5,3	2,4	6,8
Gastrointestinale Tumoren	3,8	1,2	5,2
Total	7,3	2,1	9,8

1988 untersuchte Sahn [73] 60 Patienten mit malignen Pleuraergüssen bezüglich charakteristischer Laborparameter (pH, Glukose, LDH, Gesamtprotein, Leukozyten, Monozyten, Erythrozyten). Bei 20 Patienten war der pH-Wert ($<7,3$) des Ergusses deutlich vermindert, bei 40 Patienten fand sich ein normaler pH-Wert. Die niedrigen pH-Werte waren stets auch mit einer niedrigen Glukosekonzentration um 2,7 mmol/l vergesellschaftet. Die Patienten mit normalem pH-Wert des Ergusses hatten auch normale Glukosekonzentrationen (um 6,5 mmol/l). Alle anderen Parameter waren nicht signifikant unterschiedlich in den Niedrig/Normal-pH-Gruppen. Zuerst wurde die Überlebenszeit in Monaten zwischen Niedrig- und Hoch-pH-Gruppe verglichen. Hier zeigte sich mit

2,1 Monaten eine deutlich verminderte Überlebenszeit in der Niedrig-pH-Gruppe gegenüber 9,8 Monaten der Überlebenszeit in der Normal-pH-Gruppe. Die Betrachtung der Überlebenszeit nach der Primärtumorart ergab folgenden Zusammenhang: Die Patientinnen mit Mammakarzinom hatten eindeutig die längste Überlebenszeit, die Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (z.B. Magen, Pankreas, Darm) die kürzeste. 21 der 60 Patienten erhielten eine Tetrazyklin-Pleurodese, davon 12 Patienten mit normalem pH-Wert, 9 Patienten mit niedrigem pH-Wert. Bei der Normal-pH-Wert-Gruppe waren 9 von 12 Pleurodesen erfolgreich, nur 2 der 9 Patienten der Niedrig-pH-Wert-Gruppe sprachen erfolgreich auf die Therapie an. 9 Patienten wurden obduziert, 4 aus der Niedrig-pH-Gruppe, 5 aus der Normal-pH-Gruppe. In der Niedrig-pH-Gruppe zeigte sich eine extensive Infiltration der Pleura parietalis durch Tumor. Die Patienten der Normal-pH-Gruppe hatten nur fokale Läsionen mit minimalen Adhäsionen. Die wissenschaftliche Arbeit erläutert, dass bei einem fortgeschrittenen tumoralen Pleurabefall ein niedriger pH-Wert entsteht, weil die Endprodukte des Glukosemetabolismus (CO_2 und Milchsäure) nicht im normalen Maße durch die Pleura resorbiert werden können. Somit spiegelt ein niedriger pH-Wert eine massive Pleurainfiltration wider, die wiederum nachweislich mit einer eindeutigen Verminderung der Überlebenszeit einherging. Der schlechte Pleurodese-Erfolg wird mit der Tumordurchsetzung der Pleurablätter mit entsprechend schlechtem Fibrose- und Adhäsions-Erfolg begründet. Der Autor beschreibt die kritische Grenze der Werte bei $\text{pH} < 7,3$ und Glukose $< 3,3 \text{ mmol/l}$ (60 mg/dl) und empfiehlt eine stetige Messung dieser Laborparameter, um einen realen Plan einer palliativen Therapie aufstellen zu können. Eine umfassende Arbeit zu diesem Thema von Rodriguez-Panandero [69] bestätigt diese Meinung.

7. Schlussfolgerungen

Es bestehen keine Zweifel an der Wirksamkeit der operativen Pleurodese mittels Talkum beim malignen Pleuraerguss. Die hohen Erfolgsraten sind in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten belegt und sollen auch hier nicht bezweifelt, sondern erneut bestätigt werden.

Wenn man davon ausgeht, dass es sich mit dem malignen Pleuraerguss bei den betroffenen Patienten um einen bereits weit fortgeschrittenen, nicht mehr heilbaren Krankheitszustand handelt, kann diese Gruppe von Kranken durchaus der Definition der

Palliativmedizin genügen. Insofern könnte auch jede Methode, die die Beschwerden dieser Patienten über die begrenzte Lebenszeit lindern und damit deren Lebensqualität verbessern kann, diesem Teil ärztlicher Aufgaben zugeordnet werden.

In der Praxis hat sich die Talkum-Pleurodese allerdings doch als eine die Patienten unterschiedlich stark belastende Prozedur mit beeindruckenden Nebenwirkungen erwiesen, so dass die Frage berechtigt ist, ob es sich im Verhältnis zum Allgemeinzustand und der Lebenserwartung der meisten Betroffenen tatsächlich um eine zumutbare Maßnahme handelt, die in den Katalog der Palliativmedizin gehört.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen müssen wir aufgrund unserer konformen Erfahrungen auf die Untersuchungen von Furrer und Inderbitzi [22] verweisen, die der starken pleuralen Reizung durch das Talkum – im Augenblick des Verblasens deutlich sichtbar – mit entsprechender Schmerz-Provokation eine große Bedeutung für die Indikationsstellung beimessen. Trotz der von uns beobachteten pleuralen Verdickungen infolge der chronischen malignen Ergüsse konnten wir in Fällen von Lokalanästhesie zur Pleurodese sehr unterschiedliche Schmerzempfindlichkeiten feststellen, so dass oft während der Manipulationen die Lokalanästhesie mit einer suffizienten systemischen Analgesie ergänzt werden musste.

Furrer und Inderbitzi [22] kamen bei der Auswertung von 218 Pleurodesen zu der Aussage, dass eine große pleurale Tumormasse, große Ergussmengen über die Drainage, lange Persistenz des malignen Ergusses und ein Lebensalter über 70 Jahren Kontraindikationen für eine Talkum-Pleurodese darstellen.

Der Frage nach der Zumutbarkeit der Talkum-Pleurodese und damit der Berechtigung als akzeptable Maßnahme im Sinne der Palliativmedizin wird jedoch nur in wenigen Arbeiten nachgegangen, auch wenn einige Autoren Einschränkungen der Anwendung einräumen. So wird oft eine strenge Indikationsstellung verlangt, ohne dass deren Kriterien eindeutig definiert werden. Walter et al. [93] empfehlen die Pleurodese nur für Patienten, deren Lebenserwartung unter 4 Wochen liegt und begründen diese Forderung mit der hohen Letalität von 10%, die annähernd in unserer Analyse bestätigt wird. Ein so stark begrenztes Überleben widerspricht aber generell unserer Auffassung, die eine Talkum-Pleurodese nur befürwortet, wenn die voraussichtliche Lebenserwartung mindestens 6 Monate beträgt und der Allgemeinzustand nach dem Karnovsky-Index 50% nicht wesentlich unterschreitet. In dieser Einschätzung gehen wir mit Burrows et al. [10] konform, die versuchten, einen Zusammenhang zwischen Labor-parametern (pH, Glukose), der Ausprägung der pleuralen Karzinose, dem Karnovsky-

Index und der Lebenserwartung herzustellen. Als statistisch signifikante Voraussagekraft hinsichtlich der zu erwartenden Lebenszeit erwies sich nur der Karnovsky-Index. Die Patienten, mit dem Index ≥ 70 zeigten ein mittleres Überleben von 395 Tagen, während die Patienten mit einem Index von ≥ 30 im Mittel nur 34 Tage überlebten. Das legt die Forderung nahe, die auch wir künftig an die Indikationsstellung legen werden, dass dieselbe grundsätzlich an den Karnovsky-Index gekoppelt wird. Der in der Onkologie gebräuchliche Karnovsky-Index zur Beschreibung des Allgemeinzustandes und der Leistungsfähigkeit eines Patienten sei hier kurz skizziert:

100%	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung
90%	minimale Krankheitssymptome
80%	normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung
70%	eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich allein versorgen
60%	gelegentlich fremde Hilfe erforderlich
50%	krankenpflegerische und ärztliche Hilfe, nicht dauernd bettlägerig
40%	bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich
30%	schwer krank, Krankenhauspflege notwendig
20%	Krankenhauspflege und supportive Maßnahmen erforderlich
10%	moribund, Krankheit schreitet schnell fort

Andere Autoren weisen anhand ihrer Erfahrungen darauf hin, dass sich gerade mit der Talkum-Pleurodese die Lebenserwartung der Patienten bedeutsam verlängern lässt. Kreuser et al. [39] untersuchten 30 Patienten, deren Lebenserwartung zu Beginn der Studie nur mit mindestens 8 Wochen eingeschätzt worden war und konnten schließlich nach der Pleurodese eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten konstatieren.

Andere Arbeiten verweisen auf die für den Pleurodese-Erfolg bedeutende Entfaltungsmöglichkeit der Lunge. Fehlt diese, so sollte wegen der hohen Invasivität der Talkum-Pleurodese von dieser Abstand genommen werden. Das schließt jedoch nach unseren Beobachtungen die Tatsache nicht aus, dass in Einzelfällen auch Patienten mit einem Sistieren des Ergusses reagieren, bei denen es nach Ergussentlastung nicht zur Beseitigung der pleuralen Höhle kommt. Bei relativ gutem Allgemeinzustand und relativ geringem Lebensalter, dokumentiert durch den Karnovsky-Index, ist also ein Pleurodese-Versuch durchaus gerechtfertigt. Röntgenmorphologische Kriterien, wie Lymphangiosis carcinomatosa, Pleuritis, Rippenosteolyse, mediastinale Lymphknotenmeta-

stasen und pulmonale Metastasen haben – wie auch die Art des Primärtumors - keinen Zusammenhang mit dem Therapie-Erfolg der Talkum-Pleurodese erkennen lassen [10]. Letzterem widersprechen unsere Beobachtungen, denen zufolge bei malignen Ergüssen im Zusammenhang mit Ovarialkarzinomen und Bronchialkarzinomen der Therapie-Erfolg der Talkum-Pleurodese nicht am statistischen Mittel der Überlebenszeit abgelesen werden kann. Bei den Ovarialkarzinom-Patientinnen fanden wir mit durchschnittlich 2,2 Monaten die kürzeste Überlebenszeit, wobei dieser Mittelwert im Verhältnis zum postoperativen Krankenhausaufenthalt mit 29% zugleich den höchsten Anteil verkörpert. Damit ist für diese Gruppe nur ein geringer Nutzen durch die Pleurodese bewiesen. Für Patienten mit Bronchialkarzinomen beträgt das Verhältnis Krankenhaus-Verweildauer zur Überlebenszeit 15,3%, so dass auch hier die Talkum-Pleurodese den Betroffenen nur selten dienlich ist.

Tab. 11: Zeitliche Differenzierung des Krankenhausaufenthaltes in Beziehung zur Überlebenszeit in den ausgewählten 5 Tumorgruppen

Tumorart	Alter i. Durchschnitt	Dauer des Aufenthalts in Tagen	Postoperativer Aufenthalt in Tagen	Dauer der Saugdrainage in Tagen	Überlebenszeit in Mon.
Mammakarzinom	60	16	12	5	12,4
Bronchialkarzinom	64	29	16	7	6,2
CUP	62	28	17	6	10,7
Ovarialkarzinom	55	19	13	6	2,2
Mesotheliom	65	28	14	5	10,9

Natürlich gibt es auch in diesen erwähnten Gruppen Einzelfälle, die der generellen Aussage widersprechen und die man als biologische Ausnahme bezeichnen kann. Da es sich in jeder der Gruppen bei den einzelnen Patienten, die langfristige Überlebenszeiten aufweisen, um Frauen handelt, könnte man versucht sein, einen Überlebensvorteil für das weibliche Geschlecht zu postulieren. Dazu ist jedoch der zahlenmäßige Umfang der Probanden zu gering. Diese Patientinnen haben nach der Pleurodese nicht nur langfristig überlebt, sondern während dieser Zeit weder über Luftnot geklagt, noch einen Rezidiverguss behandeln lassen müssen. An ihnen beweist sich eindeutig der Langzeiterfolg einer Talkum-Pleurodese.

Die hohe Krankenhaus-Sterblichkeit nach Talkum-Pleurodese ist nicht zu akzeptieren. Es ist aus diesem Grunde eine sorgfältige Auswahl der Patienten zu treffen, die dieser Maßnahme unterzogen werden können. Dem dienen letztlich die kritischen Analysen der Patienten, die in der Vergangenheit diesen Weg gegangen sind.

Für Patienten, die mit der Indikation zur Pleurodese aus anderen Kliniken in die thoraxchirurgischen Abteilungen überwiesen werden und die dort den sich mit den Erfahrungen ändernden Kriterien für diesen Eingriff nicht genügen, ist es ethisch geboten, im Sinne der Palliativmedizin Alternativen aufzuzeigen bzw. anzuwenden.

Dafür stehen neben Morphin-Applikationen und Sauerstoffanreicherung der Atemluft [42] auch wiederholte Punktionen bzw. die im Kapitel 6.7 aufgeführte Dauer-Drainage zur Verfügung.

8. Zusammenfassung

Die Talkum-Pleurodese ist eine inzwischen etablierte Behandlung für Patienten, die im Verlaufe eines Tumorleidens und als Zeichen für dessen Unheilbarkeit einen metastatisch bedingten Pleuraerguss ausbilden. Beim Studium der Literatur besteht der Eindruck, dass diese Methode relativ unkritisch angewandt wurde und wird, was sich dadurch erklärt, dass diese Kranken den thoraxchirurgischen Abteilungen aus anderen Krankenhäusern und Abteilungen zugewiesen werden, weil deren Repertoire gegen das Tumorleiden erschöpft ist und diese keine Möglichkeit sehen, dem Ergussgeschehen begegnen zu können. Man folgte und folgt deshalb einem gewissen Behandlungsdruck. Der klinische Alltag lässt allerdings erkennen, dass viele der mit Pleurodese behandelten Patienten infolge der Invasivität der Talkum-Pleurodese in einem hohen Prozentsatz postoperativ morbid sind oder in einer nicht zu akzeptierenden Zahl sogar während des stationären Aufenthaltes versterben. Das sind Beobachtungen, die den Zielen der Palliativmedizin widersprechen. Anhand einer retrospektiven Analyse von Patienten mit unterschiedlichsten Tumorentitäten nach operativer Talkum-Pleurodese wird der Versuch unternommen, Kriterien für eine begründete Indikation aufzustellen und so die Patienten zu erkennen, die von der Maßnahme profitieren könnten. Obwohl die Mehrzahl der Operateure die Pleurodese ohne Berücksichtigung der aktuellen Lebensqualität zum Zeitpunkt der Indikationsstellung vornahmen, muss man heute auf dieser Einschätzung bestehen, um nicht, mit bester Absicht zwar, aber doch in blindem Aktionismus hilfeschuchenden Kranken Maßnahmen zuzumuten, die hinsichtlich ihrer Invasivität in keinem Verhältnis zu der noch zu erwartenden Lebenszeit stehen. Die vorstehende Arbeit leistet mit der Beschränkung der Talkum-Pleurodese auf einen weitgehend definierten Personenkreis einen weiteren Beitrag, den Zielen der Palliativmedizin zu dienen.

9. Thesen

1. Patienten mit malignen Pleuraergüssen repräsentieren ein fortgeschrittenes Stadium ihres Tumorleidens.
2. Der Zeitpunkt des Auftretens eines klinisch wirksamen Pleuraergusses markiert den Beginn der letzten kritischen Lebensphase eines Patienten, der an einem malignen Tumor erkrankt ist.
3. In diesem Stadium ist weder mit einer Heilung (*restitutio ad integrum*) des Tumorleidens noch des metastatisch ausgelösten Pleuraergusses zu rechnen.
4. Das Kardinalsymptom des malignen Pleuraergusses ist die Dyspnoe.
5. Die Dyspnoe bedeutet für die Kranken eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität.
6. Die Patientengruppe entspricht der Zielgruppe der Palliativmedizin.
7. Maßnahmen, die die Lebensqualität der Patienten über eine begrenzte Zeit verbessern können, sind demnach per definitionem auch eine palliativmedizinische Behandlung.
8. Fortgesetzte Punktionen zur Ergussentlastung bzw. eine Dauer-Drainage des Ergusses können vorübergehend das Symptom Dyspnoe lindern, stellen dennoch eine unverhältnismäßige Belästigung der Patienten dar.
9. Eine wirksame Ergussbehandlung für die maligne Pathogenese ist die Talkum-Pleurodese.
10. Die Pleurodese mit eingeblasenem Talkum in Form der videoassistierten Thorakoskopie ist in einem hohen Prozentsatz der Anwendungen dauerhaft wirksam.
11. Die Talkum-Pleurodese ist trotz ihrer hohen Wirksamkeit auf einen malignen Pleuraerguss eine Maßnahme mit hoher Invasivität.
12. Das gilt nicht nur für die videoassistierte Poudrage, sondern auch für die Einschwemm-Pleurodese.
13. Dieses Erkenntnis schränkt die Anwendung beider Verfahren auf eine ausgewählte Patientengruppe mit malignen Pleuraergüssen ein.
14. Die Auswahl hat in erster Linie die Lebensqualität zum Zeitpunkt der Indikationsstellung zu berücksichtigen, wobei sich der Karnovsky-Index zur Beschreibung von Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit gegenwärtig am besten eignet.

15. Wegen der relativ hohen Krankenhaus-Letalität nach Talkum-Pleurodese halten wir einen Index von weniger als 50% als begrenzend für die Indikation.
16. Für Grenzfälle sind zusätzlich das Alter eines Patienten, der pH-Wert und der Glukose-Gehalt des Ergusses zu berücksichtigen. Sind die Werte von pH und Glukose deutlich vermindert, sollte von einer operativen Pleurodese Abstand genommen werden.
17. Für Patientinnen mit Pleuraergüssen beim metastasierenden Ovarialkarzinom ermittelten wir mit einer geringen durchschnittlichen Überlebenszeit und einem hohen Anteil der postoperativen Krankenhausverweildauer an der Gesamtüberlebenszeit nach Pleurodese den geringsten Nutzen für eine Talkum-Pleurodese.
18. Für diesen Tumortyp und das Bronchialkarzinom mit Pleuraerguss sind deshalb die Kriterien zur Indikation einer Talkum-Pleurodese besonders streng anzulegen.
19. Wenn Patienten für eine Talkum-Pleurodese kritisch ausgewählt sind, haben sie in einem sehr hohen Prozentsatz die Gewähr auf Symptombefreiheit über die Zeit ihres begrenzten Lebens.
20. Für solche Fälle kann die im FLT praktizierte und oben beschriebene Methodik (Kap. 4.3) der videoassistierten Talkum-Pleurodese als zumutbar bezeichnet und dem Repertoire der Palliativmedizin zugeordnet werden.
21. Patienten mit malignen Pleuramesotheliomen und Patientinnen mit Mammakarzinomen profitieren besonders von der Talkum-Pleurodese, was durch die hohe mittlere Überlebenszeit demonstriert wird. Dennoch muss auch hier die Indikation kritischer als bisher gestellt werden.
22. Für Patienten, die von einer Talkum-Pleurodese ausgeschlossen werden müssen, ist es ethisch geboten, Alternativlösungen anzubieten.
23. Eine wenig beeinträchtigende dauerhafte Ergussableitung mittels leicht zu handhabender Pleura-Drainage ist in Kapitel 6.7 dargestellt.
24. Patienten mit geringem Lebensqualitäts-Index müssen zusätzlich mit Schmerzmitteln und Sauerstoffanreicherung der Atemluft begleitet werden.

10. Literaturverzeichnis

1. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB: The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 33 (1974) 916-22
2. Andrews CO, Gora ML: Pleural effusions: pathophysiology and management. *Ann Pharmacother* 28 (1994) 894-903
3. Antony VB, Mohammed KA: Pathophysiology of pleural space infections. *Semin Respir Infect* 14 (1999) 9-17
4. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, Rodriguez Panadero F, Sahn SA: ERS/ATS statement: Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 18 (2001) 402-19
5. Antunes G, Neville E, Fuffy J, Ali N: On behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee: BTS guidelines for the management of malignant pleural effusion. *Thorax* 58 [Suppl II] (2003):II29-II38
6. Belani CP, Pajean TS, Bennett CL: Treating malignant pleural effusions cost consciously. *Chest* 113 (1998)78-85
7. Bethune N: Pleural poudrage: a new technic for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. *J Thorac Surg* 4 (1935) 251-61
8. Böck D: Neue zytomorphologische Ergebnisse bei lokaler Behandlung des karzinomatösen Pleuraergusses. *Krebsgeschehen* 2 (1983) 33-34
9. Bullinger M: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. *Psychoth Psychosom med Psych* 47 (1997) 76-91
10. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG: Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest*. 117(1) (2000) 73-80
11. Canto A, Gijarro R, Arnau A: Videothoracoscopy in the treatment of malignant pleural mesothelioma with associated pleural effusions. *Thor Cardiovasc Surg*. 45 (1997) 16-19
12. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, Di Martino M, Martelli M: Long-term follow-up of video-assited talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 21 (2002) 302-5
13. Chan K, Tan KL, Lee HS: Malignant mesothelioma: experience at the Singapore General Hospital. *Ann Acad Med Singapore* 32 (2003) 388-91

14. Charvat JC, Brutsche M, Frey JG: Stellenwert der Thorakoskopie in der Diagnostik und palliativen Behandlung maligner pleuraler Mesotheliome. Schweiz Rundsch Med Prax 87 (1998) 336-40
15. Colt H, Russack V, Chiu Y, Konopka R, Chiles P, Pedersen C: A comparison of thorakoscopic talc insufflation, slurry and mechanical abrasion pleurodesis. Chest 111 (1997) 442-48
16. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Lesimple T, Lotholary A: Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinoma of an unknown primary site. J Clin Oncol 20 (2002) 4679-83
17. Danby C A, Adebajo SA, Moritz DM: Videoassisted talc pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anaesthesia and i.v.sedation. Chest 113 (1998) 739-42
18. De Camp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ: Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. Chest 112 (1997) 291-95
19. Deppermann K, Kreuser E: Therapie maligner Pleuraergüsse. In: Schmoll, Höffken, Possinger : Kompendium der internistischen Onkologie, 2. Auflage, Springer Verlag (1996) 1852-64
20. Engel J, Hölzel D, Kerr J: Die Epidemiologie. Manual der Mammakarzinome. Tumorzentrum München. Zuckschwerdt Verlag München 2003
21. Fenton KN, Richardson JD: Diagnosis and management of malignant pleural effusions. Am J Surg 170 (1995) 69-74
22. Furrer M, Inderbitzi R: Pleurodeseverfahren beim malignen Pleuraerguss. Schweiz Med Wochenschr 122 (1992) 181-88
23. Genc O, Petroum, Ladas G: The long time morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. Eur J Cardiothorac Surg 18 (2000) 143-46
24. Gompel C, Silverberg SG: Pathologie in Gynecologie and Obstetrics. 4th edition. JB Lippincott Company, Philadelphia 1994
25. Grossi F, Pennucci MC, Tixi L, Cafferata MA, Ardizzoni A: Management of malignant pleural effusions. Drugs 55 (1998) 47-58
26. Groth G, Gatzemeier U, Haussingen K, Heckmayr M, Magnussen H, Neuhauss R, Pavel JV: Intrapleural palliative treatment of malignant pleural effusions with mitoxantrone versus placebo (pleural tube alone). Ann Oncol 2 (1991) 213-15
27. Guerin JC, Boniface E: Pleurodesis technics. Rev Prat 40 (1990) 1854-56

28. Gust R, Fabel H: Fibrin glue pleurodesis in recurrent malignant pleural effusions. *Pneumologie* 43 (1989) 85-87
29. Gust R, Kleine P, Fabel H: Fibrin glue and tetracycline pleurodesis in recurrent malignant pleural effusions. A randomized comparative study. *Med Klin* 85 (1990) 18-23
30. Hausheer FH, Yarbrow JW: Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 12 (1985) 54-75
31. Hentrich M, Hartenstein R: Treatment of malignant effusions in body cavities. *Internist (Berl)* 38 (1997) 794-804
32. Hübner G, Tamme C, Wildfang I, Schöber C, Schmoll HJ: Management of patients with carcinoma of unknown primary (CUP). *J Canc Res Clin Onc* 116 (1990) 505-15
33. Inderbitzi R, Rolle A: Chirurgische Palliation im Thoraxbereich bei primären und sekundären Malignomen. *Therapeutische Umschau* 58 (2001) 435-41
34. Johnston WW: The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 56 (1985) 905-9
35. Kaiser D: Operative Therapie des Bronchialkarzinoms. In: Loddenkemper, R, (Hrsg) *Das Bronchialkarzinom und andere pulmonale Tumoren*. W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart, Berlin, Köln (1968) 94-131
36. Kaiser D, Maassen W, Greschuchna, D: Recommendations on diagnosis, staging and surgical therapy of lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 36 (1988) 295-306
37. Kaiser D, Ennker, IC, Hartz, C: Video-assisted thoracoscopic surgery-indications, results, complications and contraindications. *Thorac Cardiovasc Surg* 41 (1993) 330-334
38. Krisman M, Pieper K, Müller KM: Pleurale Reaktionsmuster nach Talkum-Pleurodese. *Pathologe* 19 (1998) 214-20
39. Kreuser ED: Maligne Pleuraergüsse. *Dtsch Med Wochenschr* 110 (1985) 1381-6
40. Kreuser ED, Seifried E, Harsch U, Brass B, Schreml W, Heimpel H: Fibrinpleurodese bei malignen Pleuraergüssen. *Dtsch Med Wochenschr* 110 (1985) 1365-8
41. Kvale G, Heuch I, Nilsen S: Reproductive factors and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 42 (1989) 246
42. Kvale PA, Simmoff M, Prakash UB: Lung cancer. Palliative care. *Chest* 123 (2003) 284-311

43. Leschber G: Pleuraerguss – Therapieoptionen bei Patienten mit Lungenkarzinom, Journal Onkologie online, Ausgabe 02/04
44. Light RW, Mac Gregor MI, Luchsinger PC, Ball WC: Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 77 (1972) 507-13
45. Light RW: Pleural diseases. Lea & Febiger Philadelphia (1990)
46. Light RW, Vargas FS: Pleural sclerosis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Lung* 175 (1997) 213-23
47. Loddenkemper R: Diagnostik der Pleuraergüsse. *Dtsch Med Wochenschr* 117 (1992) 1487-91
48. Loddenkemper R, Frank W: Therapie der Pleuraergüsse. *Dtsch Med Wochenschr* 117 (1992) 1527-31
49. Loddenkemper R, Boutin C: Thorakoskopie: aktuelle diagnostische und therapeutische Indikationen. *Pneumologie* 50 (1996) 189-201
50. Love D, White D, Kiroff D: Thoracoscopic talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *ANZ J Surg.* 73 (2003) 19-22
51. Lynch TJ: Management of malignant pleural effusions. *Chest* 103 (1993) 385-89
52. Martin-Diaz E, Arnau-Obrer A, Martorell-Cebollada M: Thoracocentesis for the assessment of lung cancer with pleural effusion. *Arch bronchopneumol* 38 (2002) 479-84
53. Merritt N, Blewett CJ, Miller JD: Survival after palliative management of pleural malignant mesothelioma. *J Surg Oncol.* 78 (2001) 171-4
54. Miles DW, Knight RK: Diagnosis and management of malignant pleural effusion. *Cancer Treat Rev* 19 (1993) 151-68
55. Miserocchi G: Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J.* 10 (1997) 2-3
56. Moffett MJ, Ruckdeschel JC: Bleomycin and tetracycline in malignant pleural effusions: a review. *Semin Oncol* 19 (1992) 59-62
57. Moores DW: Malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 18 (1991) 59-61
58. Muir C: Cancer of unknown primary site. *Cancer* 75 (1995) 353-356
59. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H: Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: The Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 71 (2001) 1759-64
60. Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA: Talc induces apoptosis in human malignant mesothelioma cells in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 161 (2000) 595-600

61. Paladine W, Cunningham TJ, Sponzo R, Donavan M, Olson K, Horton J: Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer* 38 (1976) 1903-8
62. Patel MC, Flower CD: Radiology in the management of pleural disease. *Eur Radiol* 7 (1997) 1454-62
63. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Sterman DH: Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest* 119 (2001) 1641-46
64. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P: Management of recurrent malignant pleural effusion. The complementary role of pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer*. 75 (1995) 801-5
65. Putnam J, Walsh G, Swisher S, Roth J: Outpatient Management of malignant pleural effusion by chronic indwelling pleural catheter. *Ann Thorac Surg* 69 (2000) 369-75
66. Putnam J, Light R, Rodriguez R, Ponn R, Olak J, Pollak J, Lee R, Payne D, Graeber G, Kovitz K: A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 86 (1999) 1992-9
67. Pollak J: Malignant pleural effusions: treatment with tunneled long-term drainage catheters. *Curr pulm med* 8 (2002) 302-7
68. Rodriguez-Panadero A: Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 10 (1997) 1648-54
69. Rodriguez-Panadero F: Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions: diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 139 (1989) 663-7
70. Ruckdeschel JC, Moores D, Lee JY, Einhorn LH, Mandelbaum I, Koeller J, Weiss GR, Losada M, Keller JH: Intrapleural therapy for malignant pleural effusions. A randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* 100 (1991) 1528-35
71. Sahn SA: Management of malignant pleural effusions. *Monaldi Arch Chest Dis* 56 (2001) 394-9
72. Sahn SA: Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 10 (1997) 1907-13
73. Sahn SA: State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 138 (1988) 184-234

74. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panandero F: Survival and talk pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. *Chest* 104 (1993) 1482-5
75. Schafers SJ, Dresler CM: Update on talc, bleomycin, and the tetracyclines in the treatment of malignant pleural effusions. *Pharmacotherapy* 15 (1995) 228-35
76. Schmidt M: Therapie maligner Pleuraergüsse. In: Seeber, Schütte (Hrsg) Therapiekonzepte Onkologie, 3. Auflage, Springer Verlag 1998, 1355-63
77. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R: Effective treatment of malignant pleural effusion by minima invasive thoracic surgery. Thoracoscopic talk pleurodesis and pleuroperitoneal shunt in 101 patients. *Ann Thor Surg.* 71 (2001) 1809-12
78. Senn HJ, Drings P, Glans A: Onkologie. 4 Auflage. Thieme Verlag.1998
79. Shields T: Anatomy of the pleura. General Thoracic Surgery, Williams and Wilkens, Baltimore 1994, 31-5
80. Shoji T, Tanaka F, Yanagihara K, Inui K, Wada H: Phase II study of repeated intrapleural chemotherapy using implantable access system for management of malignant pleural effusion. *Chest* 121 (2002) 821-4
81. Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR: Measuring the quality of live of cancer patients. *J Chronic Dis* (1981) 523-8
82. Starling E, On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiology* 19 (1898) 312
83. Sterman D, Kruklitis R, Lund M, Musani A: Pleurodesis for the therapie of malignant pleural effusions – Should it be an inpatient procedure? Con. Inpatient procedure. *J Bronch* 10 (2003) 218-22
84. Sterman D, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 116 (1999) 504-20
85. Talerman A: Ovarian Pathology. *Cur Op Obst Gyn* 4 (1992) 608-15
86. Tattersall M: Pleural effusions. *Curr Opin Oncol* 4 (1992) 642-6
87. Thomas M, Baumann M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R, Paslick B, Serke M, Ukena F: Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 56 (2002) 113-31
88. Türler A, Walter M, Schmitz-Rixen T: Current treatment strategy in malignant pleural effusion. *Wien Klin Wochenschr* 108 (1996) 255-61
89. Ullmer E, Wyser C, Soler M: Pleuraerguss: wie weiter?. *Schweiz Med Wochenschr* 128(1998) 451-8

90. Van de Wouw AJ, Jansen RL, Speel EJ, Hillen HF: The unknown biology of the unknown primary Tumour: a literature review. *Ann Onc* 14 (2003) 191-96
91. Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C: Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases .*Chest* 110 (1996) 1387-93
92. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA: Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 120 (1994) 56-64
93. Walter M, Turler A, Schmitz-Rixen T: Talc pleurodesis in recurrent malignant pleural effusion - a prospective follow-up study. *Zentralbl Chir* 121 (1996) 216-22
94. Weissberg D, Ben-Zeev I: Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 106 (1993) 689-95
95. www.dgpalliativmedizin.de/pdf/satzung2002.pdf

Anhang

Danksagung

Herzlich bedanke ich mich bei Herrn Chefarzt a.D. Privat-Dozent Dr. med. Claus Engelmann für seine exzellente Lehre, für die Überlassung dieses Promotionsthemas und die Betreuung meiner Promotionstätigkeit.

Ich bedanke mich bei Frau Kerstin Kruse, Archivarin im FLT für das monatelange und wiederholte mühsame Heraussuchen von Akten und Röntgentüten sowie unserer Bibliothekarin, Frau Czechowski, für die Unterstützung in der Literaturrecherche. Ich danke Frau Birgit Riemelt, Grafik und Design MacTime Zepernick, für die graphische Gestaltung meiner Dissertationsschrift.

Zuletzt gilt mein inniger Dank meinen Eltern, die mich in einer schwierigen Lebenssituation aufgefangen haben. Aufopferungsvoll haben sie mein Kind betreut, damit ich diese Arbeit beenden konnte. Ich widme diese Arbeit meinem Vater, MR Dr. med. Walter Luplow – steter Tropfen höhlt den Stein.

Berlin im Juli 2005

Silke Luplow

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass diese Dissertation von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name: Silke Luplow, geboren 27.03.1974 in Finsterwalde
Familienstand: ledig, 1 Kind (geb. 08.10.2004), Staatsangehörigkeit:
Deutsch, Alter: 31

Schulbildung

1980-1990 Allgemeinbildende Oberschule
1990-1992 Gymnasium
26.06.1992 Abitur

Studium

1992- 1999 Humboldt-Universität zu Berlin, Studium der
Humanmedizin
14.04.1999 Beendigung des Studiums mit dem III. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit

28.05.1999 Erlaubnis zur Ausübung des ärztlichen Berufes als Ärztin
im Praktikum
27.09.1999 – 26.03.2001 Ärztin im Praktikum im Humboldt-Kranken-
haus Reinickendorf Berlin, Abteilung Allgemein- und Gefäßchirurgie
seit 01.06.2001 Assistenzärztin in der Thoraxchirurgischen Klinik
im Fachkrankenhaus für Lungenheilkunde und Thoraxchirurgie in
Berlin/Buch